

世界知的所有権機関
国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

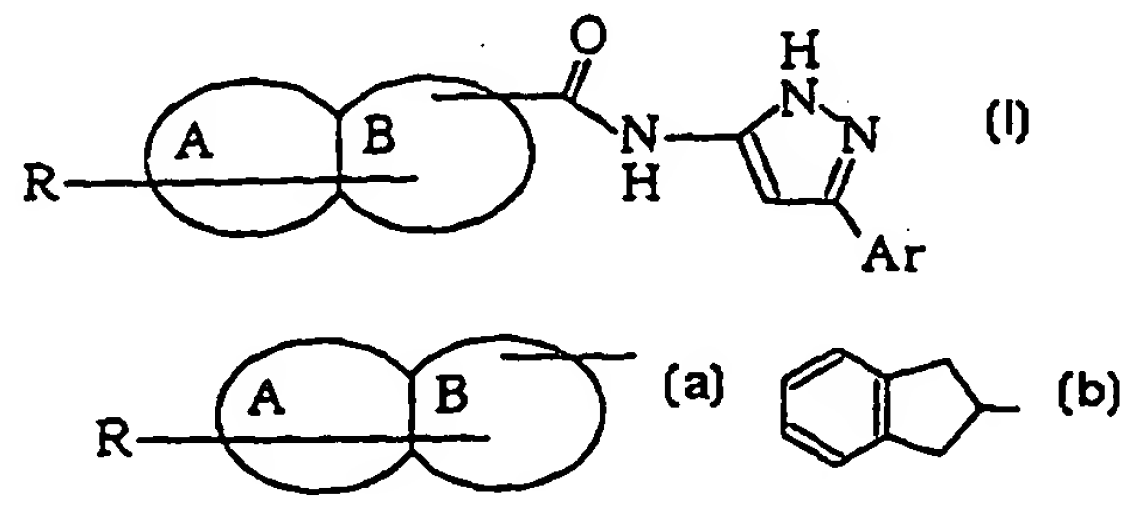
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 231/40, 401/04, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 487/04, A61K 31/415, 31/47, 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/25907</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月18日(18.06.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04567</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月12日(12.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/352225 1996年12月12日(12.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 深見竹広(FUKAMI, Takehiro)[JP/JP] 袋田尚宏(FUKURODA, Takahiro)[JP/JP] 金谷章生(KANATANI, Akio)[JP/JP] 伊原正樹(IHARA, Masaki)[JP/JP] 〒300-26 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki, (JP)</p>	<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54)Title: PYRAZOLE DERIVATIVES

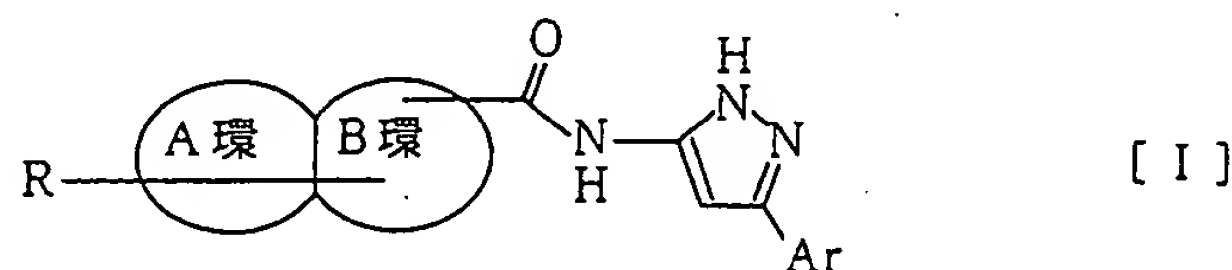
(54)発明の名称 ピラゾール誘導体

(57) Abstract

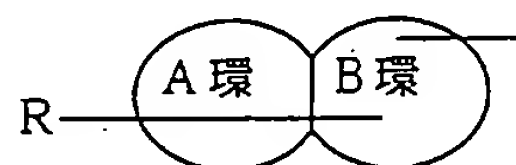
Compounds represented by general formula (I), (wherein ring A and ring B are in a state of ortho fusion, the ring A representing an aromatic carbocyclic or heterocyclic ring, and the ring B representing a four- to seven-membered aliphatic carbocyclic or nitrogen-containing heterocyclic ring wherein the nitrogen atom can be present in only the site of fusion with the ring A; Ar represents an aromatic carbocyclic or heterocyclic group optionally substituted with a group selected among halogen atoms and lower alkyl, lower alkenyl, halogenated lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylamino, di(lower alkyl)amino, and aromatic carbocyclic groups; and R represents a substituent selected among halogen atoms, nitro, lower alkyl, lower alkoxy, aromatic carbocyclic groups, and a carbonyl group having an aromatic carbocyclic group, or a hydrogen atom, provided that when the group represented by formula (a), is the group represented by formula (b), Ar represents neither phenyl nor 4-chlorophenyl) or salts thereof; a process for preparing the same; and a therapeutic agent for bulimia, obesity, or diabetes, comprising the compound or salt thereof as the active ingredient.



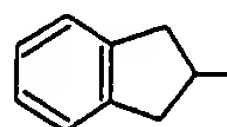
(57) 要約 本発明は一般式 [I]



[式中、A環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を；Arはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する（ただし、式



で表わされる基が、式



で表される基の場合、Arはフェニル基及び4-クロロフェニル基を意味しない)] で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及びそれらを有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード（参考情報）

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャード
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア		ラヴィア共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CF	中央アフリカ	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CG	コンゴ共和国	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CH	スイス	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KG	キルギス	PT	ポルトガル		
CN	中国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CY	キプロス	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LS	レソト	SK	スロバキア		
ES	スペイン			SL	シエラ・レオネ		

明 細 書

ピラゾール誘導体

5

技 術 分 野

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の新規ピラゾール誘導体は、神経ペプチドY受容体拮抗物質として、各種の循環器系疾患、中枢神経系疾患、代謝系疾患等の処置剤として有用である。

10

背 景 技 術

15

20

25

30

神経ペプチドY（以下NPYと称す）は36アミノ酸からなるペプチドであり、1982年、立元等によりブタ脳より初めて単離された〔ネイチャー(Nature)、296巻、659頁(1982年)〕。NPYは中枢神経系及び末梢神経系に広く分布し、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を司っている。即ち、NPYは中枢においては食欲促進物質として働くとともに、各種ホルモンの分泌又は神経系の作用を介して脂肪蓄積を顕著に促進する。NPYの脳室内連続投与はこれらの作用に基づき、肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている。また、感情の制御や中枢自律神経系の機能等にも関係している。更に、末梢では、NPYは交換神経終末にノルエピネフリンと共存し、交換神経系の緊張性に関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、またノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている〔インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティー(International journal of obesity)、19巻、517頁(1995年)；エンドクリノロジー(Endocrinology)、133巻、1753頁(1993年)；ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(British Journal of Pharmacology)、95巻、419頁(1988年)〕。

NPYの機能は中枢又は末梢神経系に存在するNPY受容体と結合することにより発現される。したがって、NPYのNPY受容体との結合を阻害すれば、

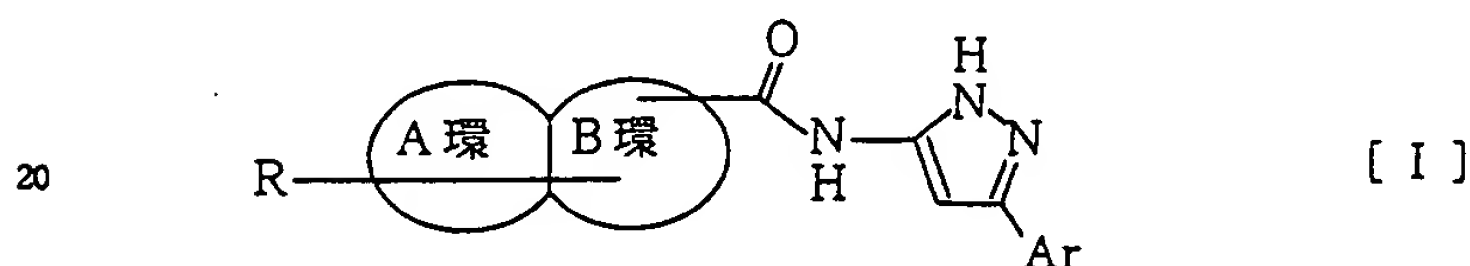
NPYの作用発現を阻止することができる。その結果、NPYのNPY受容体結合に拮抗する物質はNPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の予防又は治療における有用性が期待できる [トレンド・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Sciences)、15巻、153頁 (1994年)]。

本発明化合物と構造的に類似する化合物は、国際公開WO9614843号公報、特開平3-93774号公報、特開平2-300173号公報及び特開昭51-146465号公報等の開示されている。しかしながら、これら文献には、本発明化合物については何ら具体的に開示も示唆もされておらず、また、NPY拮抗作用についても全く記載されていない。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、NPY拮抗作用を有する新規な薬剤を提供することにある。

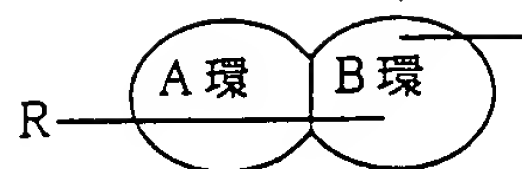
本発明者らは、一般式 [I]



[式中、A環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を；Arはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する (ただし、式

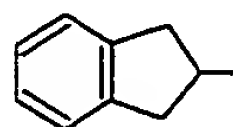
25

30



で表わされる基が、式

5



で表される基の場合、Arはフェニル基及び4-クロロフェニル基を意味しない) で表される化合物がNPY拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成した。

10

本発明化合物 [I] は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として有用である。

15

特に、本発明化合物 [I] は、例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

本発明は、一般式 [I] で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造方法及び用途に関する。

本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

20

芳香族炭素環とは、ベンゼン環、ナフタレン環又はアントラセン環を意味する。

25

芳香族複素環とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3の複素原子を含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環又は該単環式芳香族複素環と前記芳香族炭素環が縮合した、若しくは同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環を意味し、例えばピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、トリアゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾオキサゾール環、ベンゾイ

30

ソオキサゾール環、ベンゾチアゾール環、ベンゾイソチアゾール環、インダゾール環、プリン環、キノリン環、イソキノリン環、フタラジン環、ナフチリジン環、キノキサリン環、キナゾリン環、シンノリン環、プテリジン環等が挙げられる。

5 脂肪族炭素環とは、少なくとも、縮合部位を除く当該環原子どうしの結合が飽和されている炭素環を意味し、例えばシクロブタン環、シクロブテン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロヘプタン環、シクロヘプテン環等が挙げられる。

10 脂肪族含窒素複素環とは、1つの窒素原子を包含し、少なくとも、縮合部位を除く当該環原子どうしの結合が飽和されている含窒素複素環を意味し、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、ペルヒドロアゼピン環等が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

15 低級アルキル基とは、炭素数1ないし7個の直鎖状、分岐状又は環状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシ
20 ル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロプロピルメチル基、
25 1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロプロピルプロピル基、2-シクロプロピルプロピル基、3-シクロプロピルプロピル基、シクロペンチルメチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

30 低級アルケニル基とは、炭素数2ないし7の直鎖又は分岐状のアルケニル基

を意味し、例えばビニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、
5 4-ペンテニル基等が挙げられる。

ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、
10 トリクロロメチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基等が挙げられる。

低級アルコキシ基とは、前記低級アルキル基を有するアルコキシ基、即ち、炭素数1ないし7のアルコキシ基、又は炭素数1ないし3のアルキレンジオキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基、1-シクロプロピルエチルオキシ基、2-シクロプロピルエチルオキシ基、1-シクロプロピルプロピルオキシ基、2-シクロプロピルプロピルオキシ基、3-シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロペンチルメチルオキシ基、2-シクロペンチルエチルオキシ基、シクロヘキシルメチルオキシ基、メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基、トリメチレンジオキシ基等が挙げられる。

低級アルキルチオ基とは、前記低級アルキル基を有するアルキルチオ基、即ち、炭素数1ないし7のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロプロピルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロペンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基、シクロヘプチルチオ基、シクロプロピルメチルチオ基、1-シクロプロピルエチルチオ基、2-シクロプロピルエチルチオ基、1-シクロプロピルプロピルチオ

基、2-シクロプロピルプロピルチオ基、3-シクロプロピルプロピルチオ基、シクロペンチルメチルチオ基、2-シクロペンチルエチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基等が挙げられる。

低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

ジ低級アルキルアミノ基とは、前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

芳香族炭素環基とは、前記芳香族炭素環から形成される基を意味し、フェニル基、ナフチル基又はアントリル基を意味する。

芳香族複素環基とは、前記芳香族複素環から形成される基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基等が挙げられる。

一般式 [I] で表される化合物の塩とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性複素環基又はアミノ置換基等の塩基性基に基づく酸付加塩の塩類等が挙げられる。

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホ

ン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

処置剤とは各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

5 前記一般式 [I] で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 [I] において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

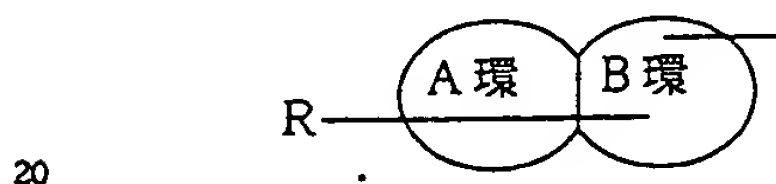
A 環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を意味する。

10 A環の芳香族炭素環としては、例えばベンゼン環、ナフタレン環等が、芳香族複素環としては、例えばインドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、キノリン環等が好適である。

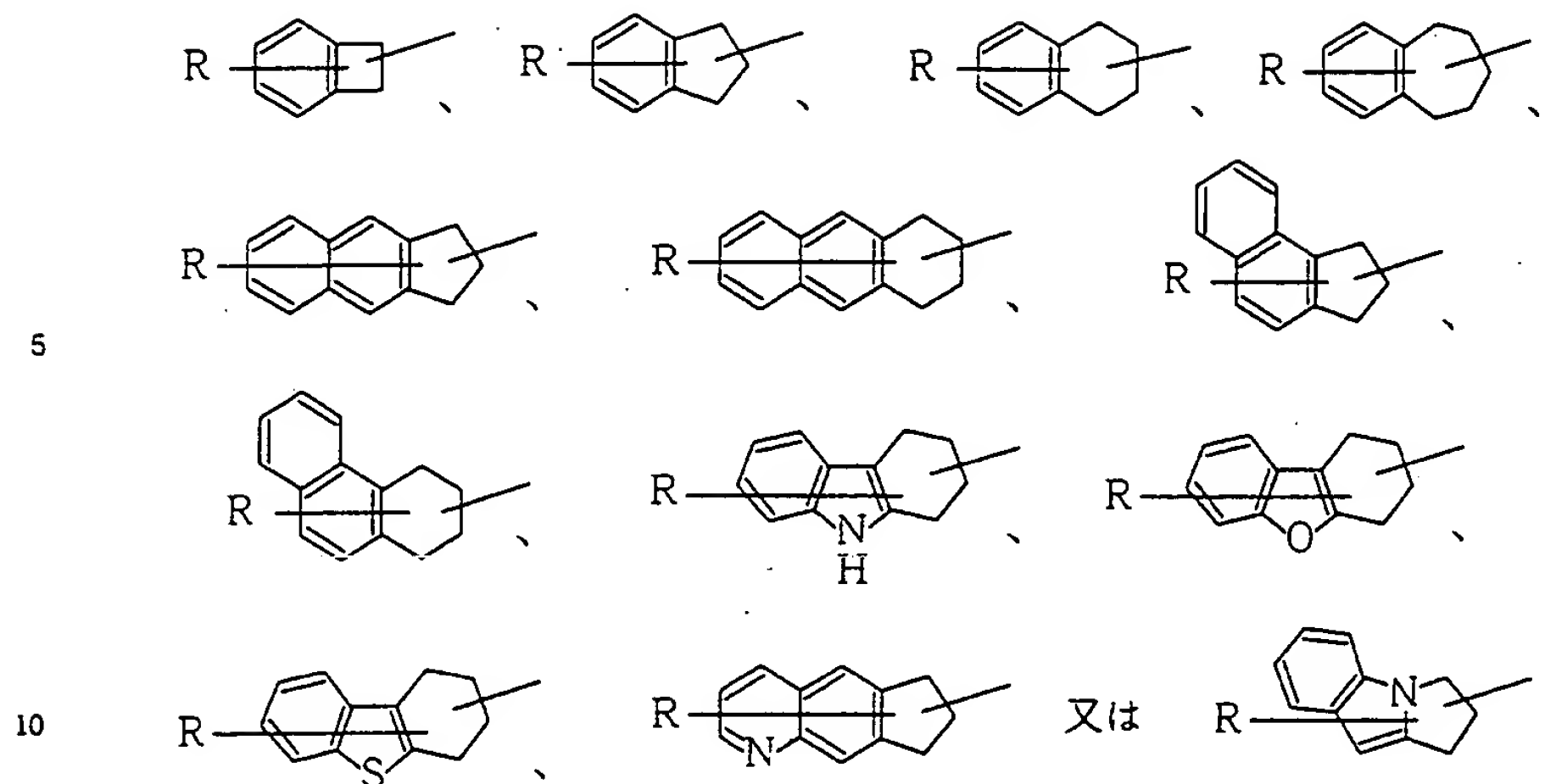
B環の4員ないし7員の脂肪族炭素環としては、例えばシクロペンタン環、シクロペンテン環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環等が好適である。

15 B環の4員ないし7員の脂肪族含窒素複素環としては、例えばピロリジン環等が好適である。

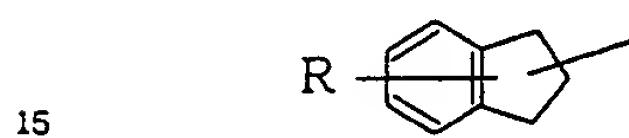
したがって、式



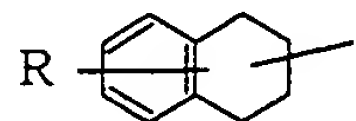
(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表わされる基としては、例えば式



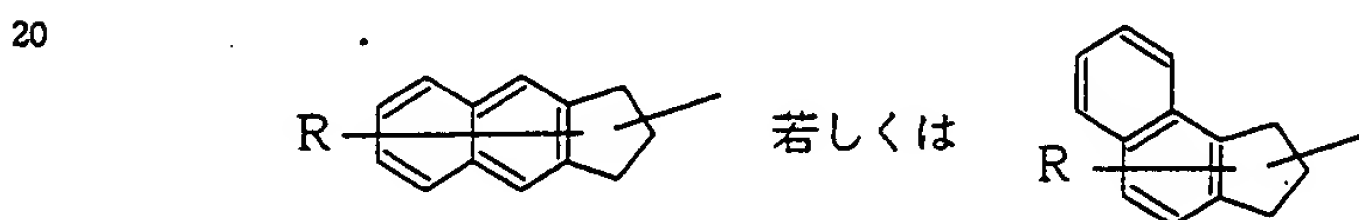
(ここにおいて、Rは前記の意味を有する) で表される基等が挙げられ、中でも式



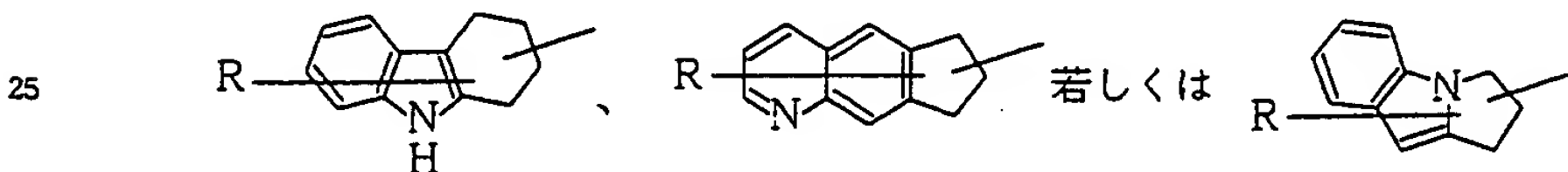
で表される基、式



で表される基、式

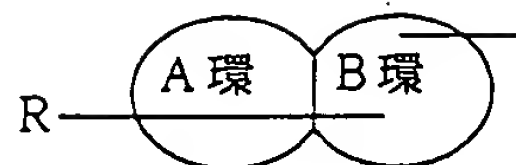


で表される基又は式



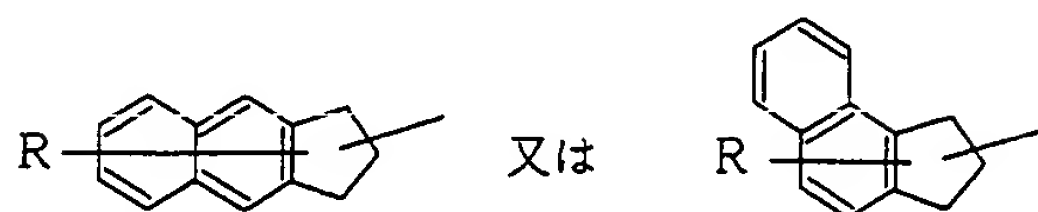
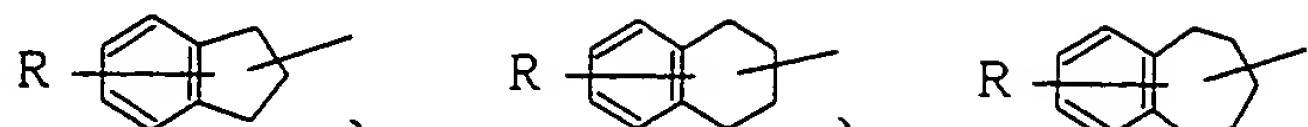
で表される基等が好適である。

式



で表わされる基が、式

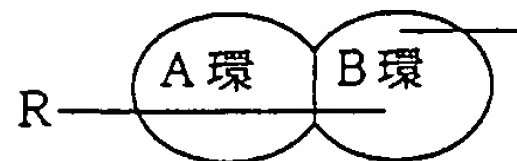
5



10

(ここにおいて、Rは前記の意味を有する)で表される基である化合物は本発明に包含されるが、その好適な例は前述のとおりである。

式



15

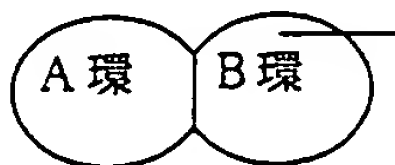
で表わされる基と、これに隣接するカルボニル基との結合については、A環との縮合部位を除くB環の環原子上でカルボニル基の炭素原子と結合する場合が好適である。

20

Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する。

該置換基はハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができ、式

25



(ここにおいて、A環及びB環は前記の意味を有する)で表される基上の置換可能な任意の位置にそれぞれ存在することができる。

30

該置換基のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が好適で

ある。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基等が好適である。

該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、メチレンジオキシ基等、より好ましくはメトキシ基、メチレンジオキシ基等が好適である。

該置換基の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が好適である。

該置換基の芳香族炭素環基を有するカルボニル基としては、例えばベンゾイル基等が好適である。

Rとしては、水素原子に加えて、ハロゲン原子、低級アルキル基等の置換基が好適である。

Arはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を意味する。

ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基とは、無置換の前記芳香族炭素環基若しくは前記芳香族複素環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記芳香族炭素環基若しくは前記芳香族複素環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

該置換基のハロゲン原子としては、例えば塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が好適である。

該置換基の低級アルケニル基としては、例えばビニル基、2-プロペニル

基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基等、より好ましくはビニル基、2-プロペニル基等が好適である。

該置換基のハロ低級アルキル基としては、例えばフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等が好適である。

5 該置換基の低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、メチレンジオキシ基等、より好ましくはメトキシ基、メチレンジオキシ基等が好適である。

該置換基の低級アルキルチオ基としては、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基等、より好ましくはメチルチオ基等が好適である。

10 該置換基の低級アルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ基等が好適である。

該置換基のジ低級アルキルアミノ基としては、例えばジメチルアミノ基等が好適である。

該置換基の芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基等が好適である。

15 該置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ジ低級アルキルアミノ基等が好適である。

Arの芳香族炭素環基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等が、芳香族複素環基としては、例えばピリジル基等が好適である。

したがって、Arとしては、例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、5-クロロ-3-ピリジル基、5-ブロモ-3-ピリジル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-プロピルフェニル基、5-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-エチル-3-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-エチル-4-ピリジル基、2-プロピル-4-ピリジル基、2-ブチル-4-ピリジル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-ビニルフェニル基、4-ビニルフェニル基、4-(2-プロペニル)フェニル基、5-ビニル-3-ピリジル基、3-トリフルオロメチルフェニル基、4-

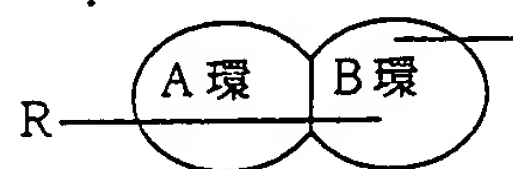
20

25

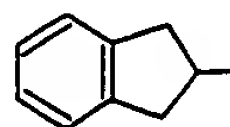
30

トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、4-イソプロピルオキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、2-メトキシ-4-ピリジル基、3-ジメチルアミノフェニル基、4-ジメチルアミノフェニル基、4-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル基、2-メチルチオフェニル基、3-メチルチオフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-メチルチオ-4-ピリジル基、3-ビフェニル基、4-ビフェニル基等が挙げられ、中でも4-ピリジル基、2-メチル-4-ピリジル基、2-エチル-4-ピリジル基、2-プロピル-4-ピリジル基、2-ブチル-4-ピリジル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、3-メチル-4-ピリジル基、3-エチル-4-ピリジル基、4-ビニルフェニル基、4-(2-プロペニル)フェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、3,4-ジメトキシフェニル基、3,4-メチレンジオキシフェニル基、3-メトキシ-4-ピリジル基、4-メチルチオフェニル基、3-メチルチオ-4-ピリジル基等が好適である。

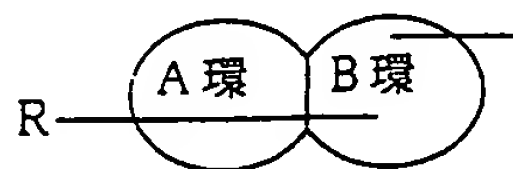
なお、式



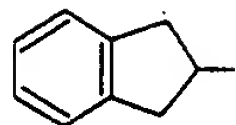
で表わされる基が、式



で表される基であり、かつArがフェニル基の化合物及び式



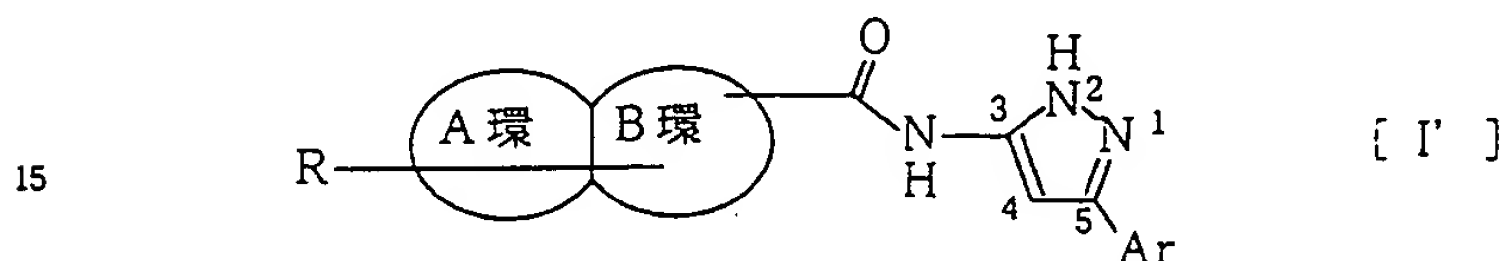
で表わされる基が、式



で表される基であり、かつ Ar が 4-クロロフェニル基の化合物は本発明から除外される。

5 本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体及び互変異性体並びにそれらの混合物をも包含する。

10 なお、本明細書では、化合物の命名法上、不必要な混乱を避けるため、一般式 [I] で表される化合物におけるピラゾール環部分の位置番号を一貫して下記一般式 [I'] のとおりとして、化合物の命名その他の説明を記載するものとする。



したがって、一般式 [I] で表される化合物の具体例としては、例えば、
 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(4-メチルフェニル)ピラ
 ザール、
 20 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-メチルフェニル)ピラ
 ザール、
 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(2-メチルフェニル)ピラ
 ザール、
 5-(4-クロロフェニル)-3-(1-インダニル)カルボニルアミノピラ
 25 ザール、
 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピ
 ラザール、
 5-(3-クロロフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラ
 ザール、
 30 5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノ

- ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (2-ピリジル) ピラゾール、
- 5 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-ピリジル) ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (2-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 5- (4-クロロフェニル) -3- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチル) カルボニルアミノピラゾール、
- 10 5- (2-クロロフェニル) -3- (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (3-ピリジル) ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (1-ナフチル) ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (2-ナフチル) ピラゾール、
- 15 5- (4-ジメチルアミノフェニル) -3- (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5- (3-ジメチルアミノフェニル) -3- (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5- (3, 4-ジメトキシフェニル) -3- (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 20 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-イソプロポキシフェニル) ピラゾール、
- 5- (4-エトキシフェニル) -3- (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 25 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾール、
- 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-メチルチオフェニル) ピラゾール、
- 30

- 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノ-5 - (3, 4-メチレンジオキシフェニル) ピラゾール、
- 5 - (3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- 5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-ナフチル) カルボニルアミノピラゾール、
- 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
- 10 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
- 5 - (4-ブロモフェニル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 15 5 - (3-ブロモフェニル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノ-5 - (4-ビニルフェニル) ピラゾール、
- 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノ-5 - (3-ビニルフェニル) ピラゾール、
- 20 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノ-5 - {4 - (2-プロペニル) フェニル} ピラゾール、
- 5 - (4-ビフェニリル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 25 5 - (3-ビフェニリル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (4-エチルフェニル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 5 - (3-エチルフェニル) - 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 30

- 3 - (2-インダニル) カルボニルアミノ-5 - (4-プロピルフェニル) ピラゾール、
- 5 3 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (2-メチル-2-インダニル) カルボニルアミノピラゾール、
- 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- (+) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- (-) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- 10 3 - (5, 6-ジクロロインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 3 - (5-クロロインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 15 3 - (5, 6-ジクロロインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- 3 - (4-ブロモインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (2-エチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
- 20 3 - (5-ブロモインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール、
- 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-フェニルインダン-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
- 25 3 - (4-フェニルインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピリジル) ピラゾール、
- 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (2-エチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
- (+) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (2-エチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
- 30

- (-) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (2-エチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カル
ボニルアミノ-5 - (2-メチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
5 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カル
ボニルアミノ-5 - (2-プロピルピリジン-4-イル) ピラゾール、
5 - (2-ブチルピリジン-4-イル) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シク
ロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
3 - (ビシクロ [4.2.0.] オクター-1 (6), 2, 4-トリエン-7-イル) カルボ
10 ニルアミノ-5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (5-ニトロインダン-2-イル) カル
ボニルアミノピラゾール、
5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-ニトロインダン-2-イル) カル
ボニルアミノピラゾール、
15 5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロカルバ
ゾール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
3 - (5-ベンゾイルインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-メ
トキシフェニル) ピラゾール、
3 - (5-ベンゾイルインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5 - (4-ピ
20 リジル). ピラゾール、
5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベン
ゾ [b, d] フラン-3-イル) カルボニルアミノピラゾール、
5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - (9-メチル-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロカルバゾール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
25 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1, 2-a] インドール-2-イル) カ
ルボニルアミノ-5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] インドール-2-イル) -
5 - (4-メトキシフェニル) カルボニルアミノピラゾール、
3 - (7, 8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [g] キノリン-7-イル) カル
30 ボニルアミノ-5 - (4-メトキシフェニル) ピラゾール、

5 - (2-エチルピリジン-4-イル) - 3 - (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロ
ロ [1, 2-a] インドール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
5 - (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4-テトラヒドロジベン
ゾ [b, d] チオフェン-3-イル) カルボニルアミノピラゾール、
5 5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-
シクロペンタ [b] インドール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (5-フェニルインダノ-2-イル) カ
ルボニルアミノピラゾール等が挙げられる。

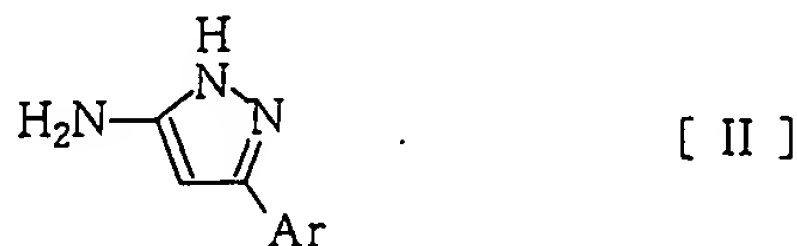
次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

10 本発明化合物 [I] は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法により製
造することができる。ただし、本発明化合物 [I] の製造法はこれら反応例に
限定されるものではない。

製造法 1

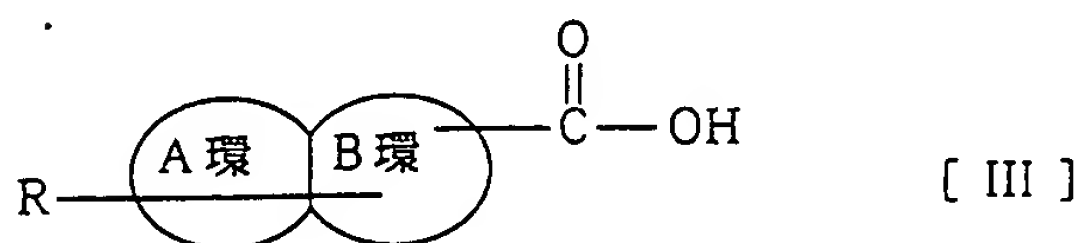
一般式 [II]

15



[式中、Arは前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [III]

20



25 [式中、A環、B環及びRは前記の意味を有する] で表されるカルボン酸又は
その反応性誘導体とを反応させることにより、一般式 [I] で表される化合物
を製造することができる。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表されるカルボン酸との反
応は、通常、一般式 [II] で表される化合物1モルに対して、一般式 [III] で
表されるカルボン酸を0.5モルないし過剰モル、好ましくは1モル～1.5モル
30 用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン等又はその混合溶媒等が好適である。

また、上記反応は縮合剤の存在下に行うことが好ましく、当該縮合剤としては、例えばN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ブromotris-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルりん酸アジド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール等を使用することができる。

当該縮合剤は、通常、一般式 [II] で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは1モル~1.5モルを用いることができる。

反応温度は、通常、-50℃~100℃、好ましくは-20℃~50℃である。

反応時間は、通常、30分間~7日間、好ましくは1時間~24時間である。

一般式 [III] で表されるカルボン酸に代えて、該カルボン酸の反応性誘導体と一般式 [II] で表される化合物とを反応させることにより、一般式 [I] で表される化合物を製造することもできる。

一般式 [III] で表されるカルボン酸の反応性誘導体としては、例えば酸ハロゲン化物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等が用いられる。

一般式 [III] のカルボン酸の酸ハロゲン化物は、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従ってハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、三塩化りん、五塩化りん、オキシ塩化りん、三臭化りん、オキサリルクロリド、ホスゲン等が用いられる。

一般式 [III] のカルボン酸の混合酸無水物は、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えばクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸アルキル；ピバロイルクロリド等の脂肪族カルボン酸クロリド等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [III] のカルボン酸の活性エステルは、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えば N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、例えば N - ヒドロキシスクシンイミド、N - ヒドロキシフタルイミド、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール等の N - ヒドロキシ化合物；4 - ニトロフェノール、2, 4 - ジニトロフェノール、2, 4, 5 - トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール等のフェノール化合物等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [III] のカルボン酸の活性アミドは、一般式 [III] のカルボン酸を常法に従って、例えば 1, 1' - カルボニルジイミダゾール、1, 1' - カルボニルビス (2 - メチルイミダゾール) 等と反応させることにより得ることができる。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表されるカルボン酸の反応性誘導体との反応は、通常、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、一般式 [III] で表されるカルボン酸の反応性誘導体を 0.5 モルないし過剰モル、好ましくは 1 モル～1.5 モル用いて行われる。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン等又はその混合溶媒等が好適である。

また、上記反応は塩基の非存在下でも進行するが、より円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行うことが好ましい。

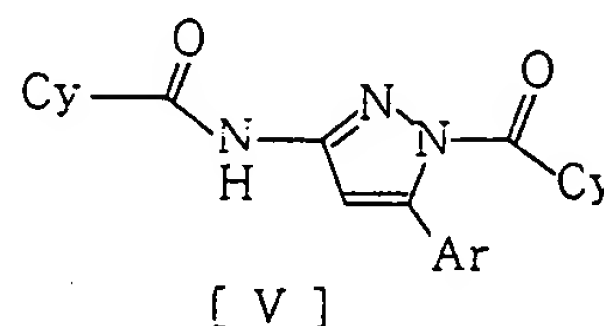
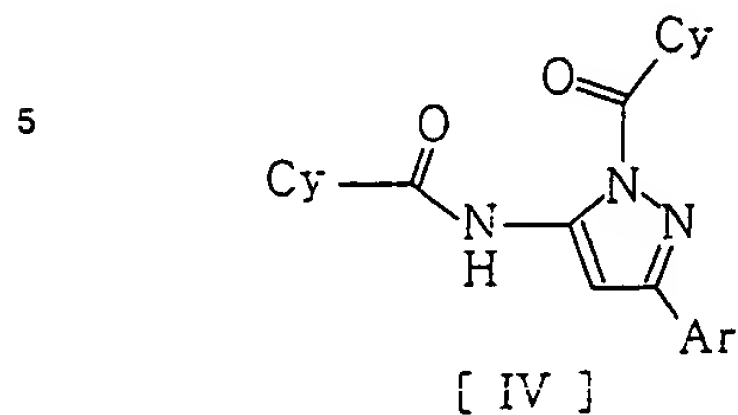
当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4 - ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用することができる。

当該塩基は、通常、一般式 [II] で表される化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル用いるのが好適である。また当該塩基が液体である場合には、当該塩基を溶媒兼塩基として用いることができる。

反応温度は、通常、 -50°C ～ 100°C 、好ましくは -20°C ～ 50°C である。

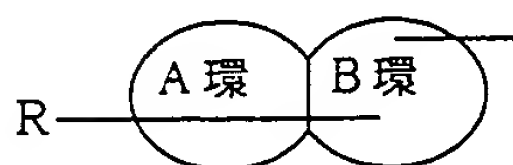
反応時間は、通常、5 分間～7 日間、好ましくは 30 分間～24 時間である。

一般式 [II] で表される化合物と一般式 [III] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体との反応において、反応条件によっては、一般式 [IV] 又は一般式 [V]



[式中、-Cyは、式

10



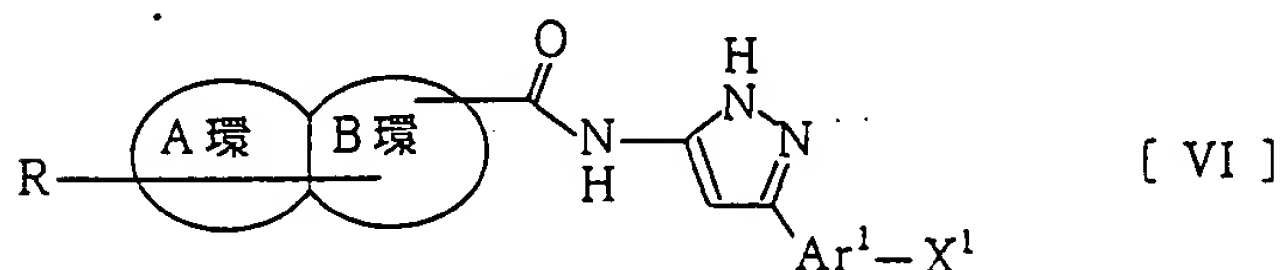
15

(ここにおいて、A環、B環及びRは前記の意味を有する) で表される基を意味し、Arは前記の意味を有する] で表される化合物が副生成物として得られる場合がある。これらの化合物は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下に加水分解処理することにより一般式 [I] で表される化合物に導くことができる。

製造法2

一般式 [VI]

20



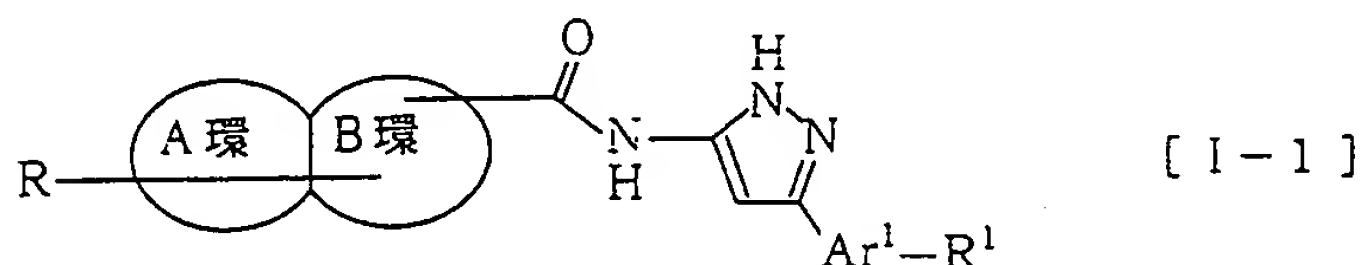
25

[式中、Ar¹は低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；X¹はハロゲン原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を意味し、A環、B環及びRは前記の意味を有する] で表される化合物と、一般式 [VII]

30



5 [式中、 R^1 は低級アルキル基、低級アルケニル基又は芳香族炭素環基を； R^a は低級アルキル基を意味する] で表される化合物とを、パラジウム触媒の存在下、反応させることにより、一般式 [I-1]



10

[式中、A環、B環、 Ar^1 、R及び R^1 は前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

一般式 [VI] で表される化合物と一般式 [VII] で表される化合物との反応は、通常、一般式 [VI] で表される化合物1モルに対して、一般式 [VII] で表される化合物を0.5モル～10モル、好ましくは1モル～3モル用いて行われ
15 る。

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等又はその混合溶媒等が好適である。

20 反応で用いるパラジウム触媒としては、例えばテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムクロリド、酢酸パラジウム、トリスジベンジリデンアセトン二パラジウム等を使用することができる。

当該パラジウム触媒は、通常、一般式 [VI] で表される化合物1モルに対して、0.001モル～1モル、好ましくは0.01モル～0.1モルを用いることができる。
25

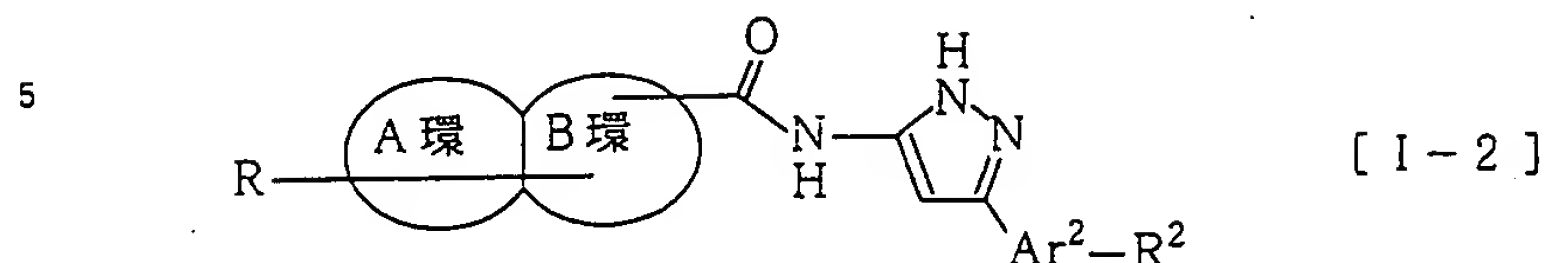
更に、反応をより円滑に進行させるためトリフェニルホスフィン、トリー2-フリルホスフィン等のホスフィンリガンド、又は塩化リチウムを共存させることも可能である。

30 反応温度は、通常、室温～200℃、好ましくは60℃～150℃である。

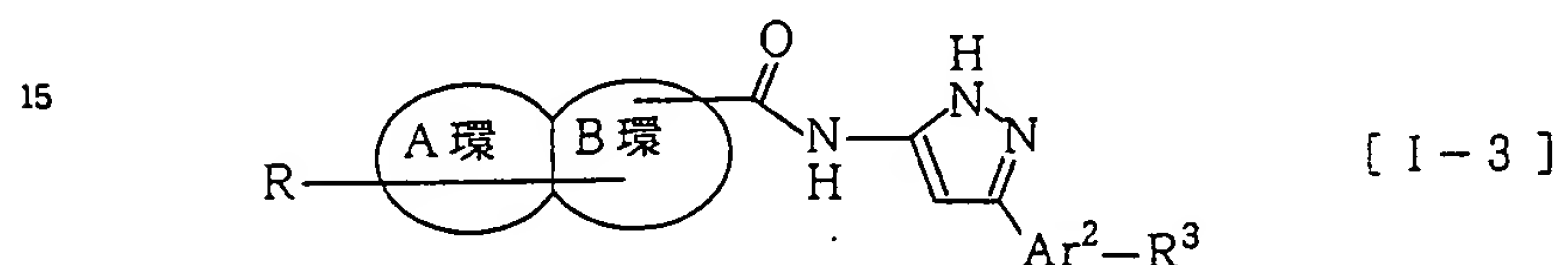
反応時間は、通常、30 分間～7 日間、好ましくは 1 時間～24 時間である。

製造法 3

一般式 [I-2]



10 [式中、Ar² はハロゲン原子、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；R² は低級アルケニル基を意味し、A 環、B 環及び R は前記の意味を有する] で表される化合物を、触媒の存在下、接触水素添加することにより、一般式 [I-3]



[式中、R³ は低級アルキル基を意味し、A 環、B 環、Ar² 及び R は前記の意味を有する] で表される化合物を製造することができる。

20 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、酢酸等又はその混合溶媒等が好適である。

反応で用いる触媒としては、例えばパラジウム-炭素触媒等が好ましい。

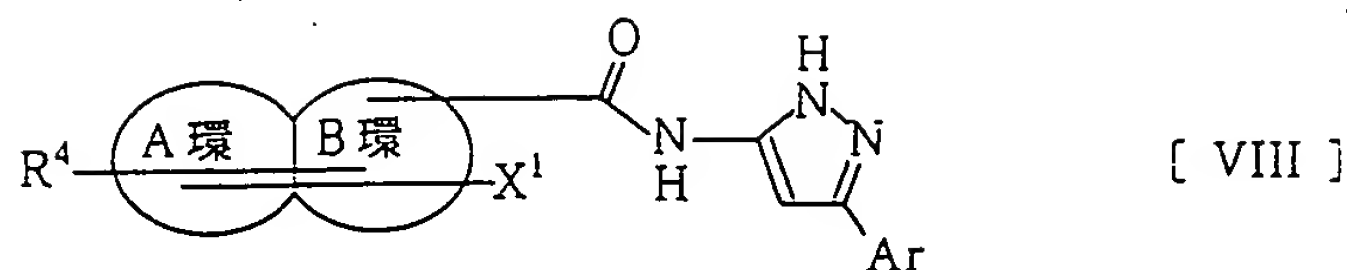
反応温度は、通常、室温である。

25 水素圧は、通常、1 気圧～50 気圧、好ましくは 1 気圧～5 気圧である。

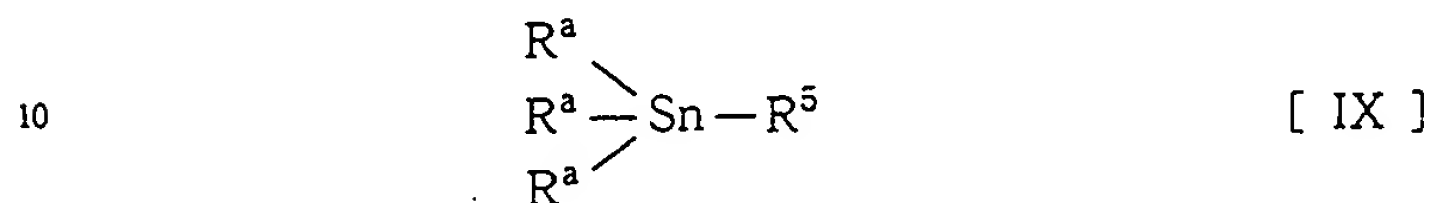
反応時間は、通常、30 分間～7 日間、好ましくは 1 時間～24 時間である。

製造法 4

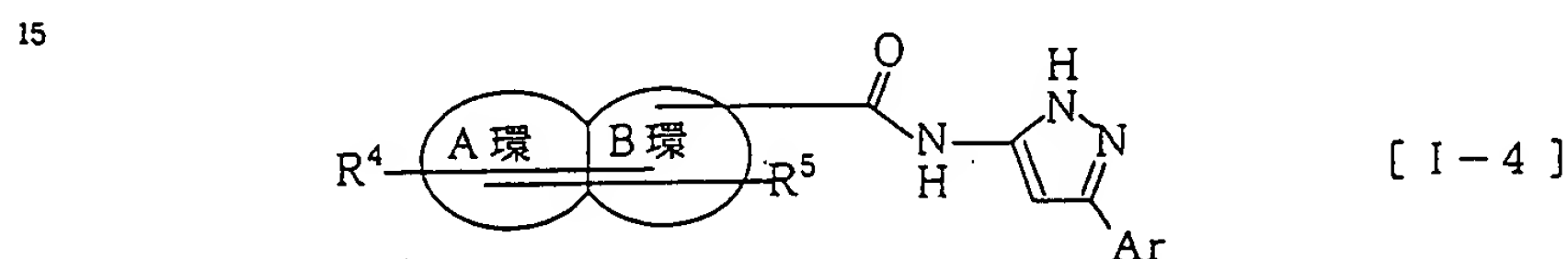
一般式 [VIII]



- 5 [式中、R⁴はニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味し、A環、B環、Ar及びX¹は前記の意味を有する]で表される化合物と、一般式 [IX]



[式中、R⁵は低級アルキル基又は芳香族炭素環基を意味し、R^aは前記の意味を有する]で表される化合物とを、パラジウム触媒の存在下、反応させることにより、一般式 [I-4]



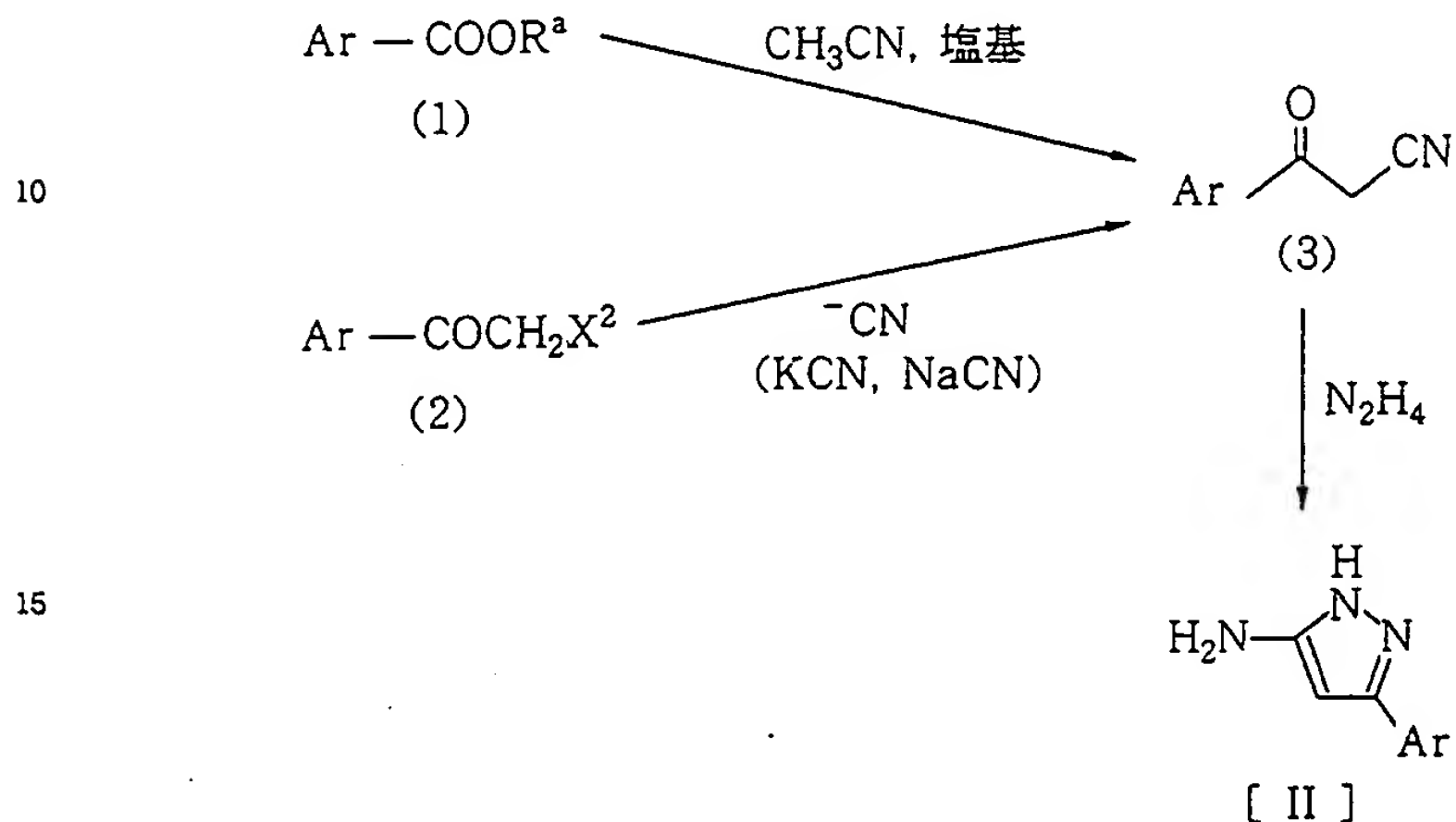
- 15 [式中、A環、B環、Ar、R⁴及びR⁵は前記の意味を有する]で表される化合物を製造することができる。

一般式 [VIII] で表される化合物と一般式 [IX] で表される化合物との反応は、前記製造法2における一般式 [VI] で表される化合物と一般式 [VII] で表される化合物との反応と同様に行うことができ、したがって反応条件等も同様な条件を適用することができる。

- 20 一般式 [I]、[I-1]、[I-3] 又は [I-4] の化合物は、通常分離手段により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

- 25 これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

本発明で使用する一般式 [II] で表される化合物は、市販品を用いるか、文献記載の方法 [コンプリヘンシブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー (Comprehensive Heterocyclic Chemistry)、5巻、A.R.カトリツキー (A. R. Katritzky) 著、Pergamon Press 社 (1984年) 等参照] 若しくはそれに準ずる方法、以下の方法又は参考例に記載した方法等により製造することができる。



[式中、 X^2 はハロゲン原子を意味し、Ar 及び R^a は前記の意味を有する]

本製造法によれば、一般式 (1) で表される化合物とアセトニトリルを塩基の存在下に反応させ、一般式 (3) で表される化合物とし、次いで該化合物 (3) とヒドラジンを反応させることにより、一般式 [II] で表される化合物を製造することができる。

化合物 (1) とアセトニトリルとの反応は、使用する塩基の種類により反応条件が種々異なる。

当該塩基として、例えば *n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる場合、通常、テトラヒドロフラン、エチルエーテル等の不活性溶媒中、反応が行われ、反応温度は、通常、 -78°C ~ 室温であり、反応時間は、通常、30 分間 ~ 6 時間である。

当該塩基として、例えば水素化ナトリウム等を用いる場合、通常、テトラ

ヒドロフラン、エチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、反応が行われ、反応温度は、通常、室温～100℃であり、反応時間は、通常、1時間～6時間である。

5 化合物(3)とヒドラジンとの反応は、通常、例えばエタノール、プロパノール、イソアミルアルコール、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレン又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、化合物(3)の1モルに対して、ヒドラジンを0.5モル～10モル、好ましくは1モル～1.5モル用いて行われる。

反応温度は、通常、室温～反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは50℃～反応に用いる溶媒の沸点である。

10 反応時間は、通常、30分間～7日間、好ましくは1時間～48時間である。

反応に用いるヒドラジンは無水物であっても、水和物であってもよい。

また、一般式(3)で表される化合物は、一般式(1)で表される化合物に代えて一般式(2)で表される化合物を用い、これにシアン化物を作用させることにより製造することもできる。

15 なお、一般式(1)又は(2)で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

本発明で使用する一般式[III]で表されるカルボン酸は、市販品を用いるか、公知の方法若しくはそれに準じる方法、又は参考例に記載した方法等を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

20 本発明で使用する一般式[VI]で表される化合物は、所望の化合物に対応する原料を用い、上記一般式[II]の化合物の製造法及び製造法1に準じる方法並びに公知の方法を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

25 本発明で使用する一般式[VII]で表される化合物は、市販品を用いるか、公知の方法又はそれに準じる方法を必要に応じ適宜組合せることにより製造することができる。

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例においてNPY拮抗活性を示すことにより証明される。

薬理試験例 1 (NPY 結合阻害試験)

ヒト NPY Y5 受容体をコードする cDNA 配列 [国際特許出願 WO96/16542 号明細書参照] を、発現ベクター pcDNA3、pRc/RSV (インビトロジェン社製) 及び pCI-neo (プロメガ社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America)、84 巻、7413 頁 (1987 年) 参照] を用いて宿主細胞 COS-7、CHO 及び LM (tk-) (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、NPY Y5 受容体発現細胞を得た。

NPY Y5 受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び 20,000cpm の [¹²⁵I] ペプチド YY (アマーシャム社製) とともに、アッセイ緩衝液 (10mM 塩化マグネシウム、1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、0.1% バシトラシンを含む 25mM HEPES 緩衝液、pH7.4) 中で 25℃、2 時間インキュベーションした後、グラスフィルター GF/C にて濾過した。0.3% BSA を含む 50mM Tris 緩衝液、pH7.4 にて洗浄後ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は 1 μM ペプチド YY 存在下で測定し、特異的ペプチド YY 結合に対する被検化合物の 50% 阻害濃度 (IC₅₀ 値) を求めた [エンドクリノロジー (Endocrinology)、131 巻、2090 頁 (1992 年) 参照]。その結果、実施例 30 の化合物の IC₅₀ 値は 2.5nM であった。

上記に示すとおり、本発明の化合物は NPY Y5 受容体に対するペプチド YY (NPY と同族物質) の結合を強力に阻害した。

25 薬理試験例 2 (bPP により誘発される摂食行動に対する拮抗試験)

ペントバルビタール麻酔下 (50mg/kg 腹腔内単回投与)、雄性 SD ラット (7-8 週令、200-300g) の右側脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ (外径 0.8mm、内径 0.5mm、長さ 10mm) を挿入、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置は bregma より後方 0.9mm、正中線より右に 1.2mm、脳表面より深さ 1.5mm とし、内針を挿入した際にその先端約

2mmがガイドカニューレの先端から出て、側脳室に達するようにした。約1週間の回復期間の後、ウシパankレアチックポリペプチド (bPP、5 μ g/head/10 μ l) を側脳室内に投与した。被検化合物はbPPと混和して同時投与し、投与後2時間の摂餌量を測定した。なお、bPP及び被検化合物は50 %
5 プロピレングリコールに溶解して投与した。

本発明の化合物は同時に投与したbPP (NPYと同族物質) による摂食量の増加を有意に抑制した。

以上の結果、本発明化合物 [I] はNPYが関与する各種の疾患、例えば高血
10 圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤、特に例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

一般式 [I] で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、高血
15 圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤として
20 は、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸
25 エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。
30

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤
5 には、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療
10 上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

本発明の化合物を例えば臨床の場で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.1～100mg/kgを1～数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001～
15 10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

20 実施例.1

3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(4-メチルフェニル)ピラゾールの製造

3-アミノ-5-(4-メチルフェニル)ピラゾール(35mg)及びインダン-2-カルボン酸(33mg)をピリジン(2mL)に溶かし、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(58mg)を加え室温にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル(30mL)にて希釈し、水(30mL)、飽和重曹水(30mL)及び飽和食塩水(30mL)にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を留去した。結晶性残渣をエチル
25 エーテルにて洗浄し表題化合物(34mg)を白色結晶(融点220-225℃)として得た。
30

実施例1で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例1と同様にして、実施例2～32の化合物を得た。

実施例2

5 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-メチルフェニル)ピラゾール
融点 85 - 87 °C

実施例3

10 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(2-メチルフェニル)ピラゾール
融点 148 - 152 °C

実施例4

15 5-(4-クロロフェニル)-3-(1-インダニル)カルボニルアミノピラゾール
融点 240 - 245 °C

15 実施例5

3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピラゾール
融点 193 - 194 °C

実施例6

20 5-(3-クロロフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラゾール
融点 200 - 203 °C

実施例7

25 5-(3,4-ジクロロフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラゾール
融点 238 - 240 °C

実施例8

30 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾール
融点 199 - 203 °C

実施例 9

3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (2 - ピリジル) ピラゾール

融点 250 - 253 °C

5 実施例 10

3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール

融点 259 - 261 °C

実施例 11

10 3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (2 - メトキシフェニル) ピラゾール

融点 217 - 220 °C

実施例 12

15 5 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフチル) カルボニルアミノピラゾール

融点 98 - 102 °C

実施例 13

20 5 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノピラゾール

融点 175 - 178 °C

実施例 14

3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (3 - ピリジル) ピラゾール

融点 252 - 255 °C

25 実施例 15

3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (1 - ナフチル) ピラゾール

融点 107 - 112 °C

実施例 16

30 3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (2 - ナフチル) ピラゾール

ル

融点 208 – 211 °C

実施例 17

5 5 – (4 – ジメチルアミノフェニル) – 3 – (2 – インダニル) カルボニル
アミノピラゾール

融点 190 – 192 °C

実施例 18

10 5 – (3 – ジメチルアミノフェニル) – 3 – (2 – インダニル) カルボニル
アミノピラゾール

融点 145 – 149 °C (塩酸塩)

実施例 19

15 5 – (3, 4 – ジメトキシフェニル) – 3 – (2 – インダニル) カルボニルア
ミノピラゾール

融点 195 – 197 °C

15 実施例 20

3 – (2 – インダニル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – イソプロポキシフェ
ニル) ピラゾール

融点 194 – 195 °C

実施例 21

20 5 – (4 – エトキシフェニル) – 3 – (2 – インダニル) カルボニルアミノ
ピラゾール

融点 204 – 206 °C

実施例 22

25 3 – (2 – インダニル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – トリフルオロメチル
フェニル) ピラゾール

融点 285 – 287 °C

実施例 23

30 3 – (2 – インダニル) カルボニルアミノ – 5 – (3 – トリフルオロメチル
フェニル) ピラゾール

融点 195 – 197 °C

実施例 24

3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メチルチオフェニル)
ピラゾール

融点 215 - 217 °C

5 実施例 25

3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノ - 5 - (3, 4 - メチレンジオキシ
フェニル) ピラゾール

融点 197 - 201 °C

実施例 26

10 5 - (3 - ジメチルアミノ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (2 - インドニ
ル) カルボニルアミノピラゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (6H, s), 3.1 - 3.4 (5H, m), 3.87 (3H, s),
6.8 - 6.9 (2H, m), 7.1 - 7.2 (6H, m), 8.59 (1H, brs)

実施例 27

15 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル) カ
ルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール

融点 264 - 269 °C

実施例 28

20 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 2 -
ナフチル) カルボニルアミノピラゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.91 - 2.17 (2H, m), 2.57 - 3.14 (5H, m), 3.
86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.82 - 6.86 (2H, m), 7.05 - 7.26 (6H, m), 8.
69 (1H, brs)

実施例 29

25 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イル) カ
ルボニルアミノ - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピラゾール

30 ¹H - NMR (CDCl₃) δ : 3.11 - 3.25 (1H, m), 3.30 - 3.55 (4H, m), 3.
72 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.64 (1H, d, J = 8.4Hz), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H,
dd, J = 1.8Hz, 8.1Hz), 7.07 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.32 - 7.
40 (2H, m), 7.54 - 7.59 (2H, m), 7.23 - 7.76 (1H, m), 9.13 (1H, s)

実施例 30

3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル) カ
ルボニルアミノ - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピラゾール

融点 270 - 275 °C

5 実施例 31

5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノピ
ラゾール

融点 267 - 269 °C

実施例 32

10 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノピ
ラゾール

融点 197 - 200 °C

実施例 33

15 3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ビニルフェニル) ピ
ラゾールの製造

5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノピ
ラゾール (106.5mg)、トリブチルビニルスズ (0.25mL)、トリス (ジベンジ
リデンアセトン) ニパラジウムクロロホルム錯体 (17.1mg)、トリ - 2 - フリ
ルホスフィン (34.4mg) 及び塩化リチウム (34.0mg) を N - メチルピロリ
ドン (2mL) に加熱溶解し、80 °C にて一晩加熱した。放冷後、反応液を
20 100mL の酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1) にて希釈し、飽和フッ化カリウム水
溶液 (100mL × 2) にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧
下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ
ル : ヘキサン = 1 : 1) にて精製した後、クロロホルムから結晶化すること
25 より表題化合物 (70.2mg) を白色結晶 (融点 193 - 195 °C) として得た。

実施例 34

3 - (2 - インドニル) カルボニルアミノ - 5 - (3 - ビニルフェニル) ピ
ラゾールの製造

30 実施例 33 における 5 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (2 - インドニル) カ
ルボニルアミノピラゾールを 5 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (2 - インド

ニル) カルボニルアミノピラゾールに替え、他は実施例 33 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.22 – 3.40 (5H, m), 5.31 (1H, dd, $J = 0.6\text{Hz}$, 10.9Hz), 5.80 (1H, dd, $J = 0.6\text{Hz}$, 17.6Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 10.9\text{Hz}$, 17.6Hz), 6.88 (1H, s), 7.15 – 7.50 (7H, m), 7.64 (1H, s), 8.18 (1H, s)

実施例 35

3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノ – 5 – {4 – (2 – プロペニル) フェニル} ピラゾールの製造

実施例 33 におけるトリブチルビニルスズをアリルトリブチルスズに替え、他は実施例 33 と同様にして表題化合物を得た。

融点 210 – 212 °C

実施例 36

5 – (4 – ビフェニリル) – 3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノピラゾールの製造

実施例 33 におけるトリブチルビニルスズをトリブチルフェニルスズに替え、他は実施例 33 と同様にして表題化合物を得た。

融点 228 – 230 °C

実施例 37

5 – (3 – ビフェニリル) – 3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノピラゾールの製造

実施例 33 における 5 – (4 – プロモフェニル) – 3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノピラゾールを 5 – (3 – プロモフェニル) – 3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノピラゾールに、トリブチルビニルスズをトリブチルフェニルスズに替え、他は実施例 33 と同様にして表題化合物を得た。

融点 108 – 110 °C

実施例 38

5 – (4 – エチルフェニル) – 3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノピラゾールの製造

3 – (2 – イングニル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – ビニルフェニル) ピラゾール (25.0mg) をエタノール (5.0mL) に溶解し、10%パラジウム-炭

素 (22mg) を加え、1 気圧水素雰囲気下で一晩攪拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより表題化合物 (24.8mg) を無色結晶 (融点 196 – 198 °C) として得た。

実施例 39

5 5 – (3 – エチルフェニル) – 3 – (2 – インドニル) カルボニルアミノピ
ラゾールの製造

実施例 38 における 3 – (2 – インドニル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – ビ
ニルフェニル) ピラゾールを 3 – (2 – インドニル) カルボニルアミノ – 5 –
(3 – ビニルフェニル) ピラゾールに替え、他は実施例 38 と同様にして表題化
10 合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 2.64 (2H, q, $J = 7.7\text{Hz}$),
3.15 – 3.35 (5H, m), 6.90 (1H, s), 7.12 – 7.42 (8H, m), 8.67 (1H, s)

実施例 40

15 3 – (2 – インドニル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – プロピルフェニル) ピ
ラゾールの製造

実施例 38 における 3 – (2 – インドニル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – ビ
ニルフェニル) ピラゾールを 3 – (2 – インドニル) カルボニルアミノ – 5 –
{4 – (2 – プロペニル) フェニル} ピラゾールに替え、他は実施例 38 と同様
にして表題化合物を得た。

20 融点 211 – 213 °C

実施例 41

5 – (4 – メトキシフェニル) – 3 – (2 – メチル – 2 – インドニル) カル
ボニルアミノピラゾールの製造

25 2 – メチルインドン – 2 – カルボン酸 (100mg) を塩化チオニル (0.57mL)
に溶かし、3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣にトルエンを加え
溶媒を留去した。残渣をピリジン (1mL) に溶かし、3 – アミノ – 5 – (4 –
メトキシフェニル) ピラゾール (108mg) を加え室温にて一晩攪拌した。反
応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム及び飽和重曹水にて分配し、有機層
をとり減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
30 フィー (酢酸エチル : ヘキサン = 5 : 5 → 7 : 3) にて精製し、表題化合物

(125mg) を無色結晶 (融点 171 – 172 °C) として得た。

実施例 1 で用いた原料をそれぞれ所望の化合物に対応する原料に替え、他は実施例 1 と同様にして、実施例 42 ~ 72 の化合物を得た。

実施例 42

5 3 – (2, 3 – ジヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ナフタレン – 2 – イル) カ
 ルボニルアミノ – 5 – (4 – ピリジル) ピラゾール

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 3.40 – 3.65 (5H, m), 6.68 (1H, s), 7.33 (1H,
d, J = 8.4Hz), 7.40 – 7.50 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 6.3Hz), 7.71 (2H,
t, J = 7.5Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.60 (2H, d, J = 5.7Hz), 8.65 (1H,
10 s)

実施例 43

(+) – 3 – (2, 3 – ジヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ナフタレン – 2 –
 イル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – ピリジル) ピラゾール

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 3.40 – 3.65 (5H, m), 6.68 (1H, s), 7.33 (1H,
15 d, J = 8.4Hz), 7.40 – 7.50 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 6.3Hz), 7.71 (2H,
t, J = 7.5Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.60 (2H, d, J = 5.7Hz), 8.65 (1H,
s)

 [α]_D²⁰ = + 108° (c = 0.1, DMSO)

実施例 44

20 (–) – 3 – (2, 3 – ジヒドロ – 1H – シクロペンタ [a] ナフタレン – 2 –
 イル) カルボニルアミノ – 5 – (4 – ピリジル) ピラゾール

¹H – NMR (CDCl₃) δ : 3.40 – 3.65 (5H, m), 6.68 (1H, s), 7.33 (1H,
d, J = 8.4Hz), 7.40 – 7.50 (2H, m), 7.54 (2H, d, J = 6.3Hz), 7.71 (2H,
t, J = 7.5Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.5Hz), 8.60 (2H, d, J = 5.7Hz), 8.65 (1H,
25 s)

 [α]_D²⁰ = – 108° (c = 0.1, DMSO)

実施例 45

3 – (5, 6 – ジクロロインダン – 2 – イル) カルボニルアミノ – 5 – (4 –
 メトキシフェニル) ピラゾール

30 融点 260 – 261 °C

実施例 46

3 - (5 - クロロインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール

融点 194 - 197 °C

5 実施例 47

3 - (5, 6 - ジクロロインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール

融点 278 - 280 °C

実施例 48

10 3 - (4 - ブロモインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール

融点 93 - 95 °C

実施例 49

15 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) ピラゾール

融点 135 - 139 °C

実施例 50

3 - (5 - ブロモインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール

20 融点 207 - 209 °C

実施例 51

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルインダン - 2 - イル) カルボニルアミノピラゾール

融点 110 - 115 °C

25 実施例 52

3 - (4 - フェニルインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール

融点 110 - 115 °C

実施例 53

30 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イル) カ

ルボニルアミノ-5-(2-エチルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.21-3.67 (5H, m), 7.14 (1H, s), 7.39-7.58 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.9Hz), 10.73 (1H, s), 13.15 (1H, s)

実施例 54

(+)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル)カルボニルアミノ-5-(2-エチルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.21-3.67 (5H, m), 7.14 (1H, s), 7.39-7.58 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.9Hz), 10.73 (1H, s), 13.15 (1H, s)

[α]_D²⁰ = +92° (c = 0.1, DMSO)

実施例 55

(-)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル)カルボニルアミノ-5-(2-エチルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.24 (3H, t, J = 7.6Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.6Hz), 3.21-3.67 (5H, m), 7.14 (1H, s), 7.39-7.58 (4H, m), 7.59 (1H, s), 7.74-7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.9Hz), 10.73 (1H, s), 13.15 (1H, s)

[α]_D²⁰ = -112° (c = 0.1, DMSO)

実施例 56

3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル)カルボニルアミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.51 (3H, s), 3.30-3.62 (5H, m), 6.72 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 6.9Hz), 7.31-7.47 (3H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 7.2Hz), 8.42 (1H, d, J = 5.0Hz), 8.96 (1H, s)

実施例 57

3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル)カルボニルアミノ-5-(2-プロピルピリジン-4-イル)ピラゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.90 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.71 (2H, sext, $J = 7.4\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.31 - 3.68 (5H, m), 7.16 (1H, s), 7.40 - 7.54 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.73 - 7.81 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 10.75 (1H, s), 13.16 (1H, s)

5 実施例 58

5 - (2-ブチルピリジン-4-イル) - 3 - (2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノピラゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.26 - 1.39 (2H, m), 1.63 - 1.73 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.29 - 3.68 (5H, m), 10 7.15 (1H, s), 7.41 - 7.59 (5H, m), 7.75 - 7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 10.74 (1H, s), 13.15 (1H, s)

実施例 59

3 - (ビシクロ [4.2.0.] オクター-1 (6), 2,4-トリエン-7-イル) カルボニルアミノ-5 - (3,4-ジメトキシフェニル) ピラゾール

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.82 - 2.86 (1H, m), 4.17 (3H, s), 4.21 (3H, s), 4.66 - 4.71 (1H, m), 4.82 - 4.86 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.38 - 15 7.81 (7H, m), 8.98 (1H, s), 12.96 (1H, s)

実施例 60

5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (5-ニトロインダン-2-イル) カルボニルアミノピラゾール

融点 191 - 193 $^{\circ}\text{C}$

実施例 61

5 - (4-メトキシフェニル) - 3 - (4-ニトロインダン-2-イル) カルボニルアミノピラゾール

25 融点 115 - 118 $^{\circ}\text{C}$

実施例 62

5 - (3,4-ジメトキシフェニル) - 3 - (1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール

融点 256 - 258 $^{\circ}\text{C}$

30 実施例 63

3 - (5 - ベンゾイルインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 -
メトキシフェニル) ピラゾール

融点 190 - 195 °C

実施例 64

5 3 - (5 - ベンゾイルインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 -
ピリジル) ピラゾール

融点 121 - 125 °C

実施例 65

10 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベ
ンゾ [b, d] フラン - 3 - イル) カルボニルアミノピラゾール

¹H - NMR (CDCl₃) δ : 1.95 - 2.08 (1H, m), 2.20 - 2.30 (1H, m),
2.52 - 2.66 (1H, m), 2.72 - 2.88 (2H, m), 2.94 - 3.20 (2H, m), 3.87 (3H,
s), 3.89 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.1Hz), 6.89 (1H, s), 7.07 - 7.23 (4H,
m), 7.36 - 7.41 (2H, m), 8.62 (1H, s)

15 実施例 66

5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (9 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テト
ラヒドロカルバゾール - 2 - イル) カルボニルアミノピラゾール

20 ¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 1.73 - 1.89 (1H, m), 2.10 - 2.20 (1H,
m), 2.55 - 3.00 (5H, m), 3.62 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.83 -
7.09 (4H, m), 7.23 - 7.38 (4H, m), 10.55 (1H, s), 12.67 (1H, s)

実施例 67

3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピロロ [1, 2 - a] インドール - 2 - イル) カ
ルボニルアミノ - 5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) ピラゾール

融点 255 - 257 °C

25 実施例 68

3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] インドール - 2 - イル) -
5 - (4 - メトキシフェニル) カルボニルアミノピラゾール

30 ¹H - NMR (DMSO - d₆) δ : 2.90 (1H, dd, J = 6.5, 14.1Hz), 3.00 -
3.19 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.89 (1H, m), 6.82 (1H, s), 6.88 - 7.04 (4H,
m), 7.24 - 7.34 (2H, m), 7.60 - 7.70 (2H, m), 10.53 (1H, s), 10.82 (1H,

s), 12.63 (1H, s)

実施例 69

3 - (7, 8 - ジヒドロ - 6H - シクロペンタ [g] キノリン - 7 - イル) カ
ルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキシフェニル) ピラゾール

5 ^1H - NMR (DMSO - d_6) δ : 3.27 - 3.49 (4H, m), 3.51 - 3.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 6.83 (1H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.41 - 7.45 (1H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.78 - 8.80 (1H, m), 10.62 (1H, s), 12.67 (1H, s)

実施例 70

10 5 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - ピ
ロロ [1, 2 - a] インドール - 2 - イル) カルボニルアミノピラゾール

15 ^1H - NMR (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.74 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.16 - 3.33 (2H, m), 3.66 - 3.74 (1H, m), 4.11 - 4.28 (2H, m), 6.10 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.01 - 7.13 (3H, m), 7.21 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 9.47 (1H, s)

実施例 71

5 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - 3 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロジベ
ンゾ [b, d] チオフェン - 3 - イル) カルボニルアミノピラゾール

融点 222 - 224 °C

20 実施例 72

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H -
シクロペンタ [b] インドール - 2 - イル) カルボニルアミノピラゾール

25 ^1H - NMR (CDCl_3) δ : 3.04 - 3.40 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.04 - 7.31 (3H, m), 7.40 (1H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.64 (1H, s)

実施例 73

5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (5 - フェニルインダン - 2 - イル) カ
ルボニルアミノピラゾールの製造

30 3 - (5 - プロモインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メト
キシフェニル) ピラゾール (50mg)、トリブチルフェニルスズ (0.12mL)、ト

リス（ジベンジリデンアセトン）ニパラジウムクロロホルム錯体（6mg）、トリ-2-フリルホスフィン（11mg）及び塩化リチウム（25mg）をN-メチルピロリドン（1mL）に加熱溶解し、85℃にて一晩加熱した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。残渣を30mLの酢酸エチル-ヘキサン（1：1）に溶かし、
5 飽和フッ化カリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣を分取薄層クロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製することにより表題化合物（4.4mg）を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.28 – 3.42 (5H, m), 3.83 (3H, s), 6.83 (1H, brs), 6.93 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.28 – 7.34 (2H, m), 7.39 – 7.44 (4H, m),
10 7.52 – 7.57 (4H, m)

参考例 1

3-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾールの製造

(1) 3,4-ジメトキシベンゾイルアセトニトリルの製造

乾燥アセトニトリル（1.8mL）をn-ブチルリチウム（2.5Mヘキサン溶液、
15 13.8mL）の乾燥THF（30mL）溶液に-78℃にて加え、同温度にて1時間攪拌した。この混合物に3,4-ジメトキシ安息香酸メチル（6.42g）の乾燥THF（15mL）溶液を加え、-78℃にて3時間、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に水（100mL）を加え、エチルエーテル（100mL）にて抽出した。水層を
20 6N塩酸にて酸性にした後、酢酸エチル（200mL×3）にて抽出した。有機層は合わせて、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、表題化合物（3.6g）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, s)

25 (2) 3-アミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾールの製造

3,4-ジメトキシベンゾイルアセトニトリル（3.6g）をエタノール（20mL）に溶かし、氷冷下にヒドラジン-水和物（0.87mL）を加えた。この混合物を7時間加熱還流し、放冷後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物（2.92g）を無色結晶（融点124 – 125℃）として得た。

30 上記反応で用いた3,4-ジメトキシ安息香酸メチルを、所望の化合物に対応

する化合物に替え、他は上記と同様にして以下の化合物を得た。

3-アミノ-5-(3-クロロフェニル)ピラゾール

融点 103 - 104 °C ;

3-アミノ-5-(3,4-ジクロロフェニル)ピラゾール

5 融点 169 - 170 °C ;

3-アミノ-5-(4-ジメチルアミノフェニル)ピラゾール

融点 215 - 218 °C (分解) ;

3-アミノ-5-(3-ジメチルアミノフェニル)ピラゾール (二塩酸塩)

融点 195 - 200 °C (分解) ;

10 3-アミノ-5-(4-イソプロポキシフェニル)ピラゾール

融点 160 - 165 °C ;

3-アミノ-5-(3-ブロモフェニル)ピラゾール

融点 126 - 130 °C ;

3-アミノ-5-(4-メチルチオフェニル)ピラゾール

15 融点 150 - 156 °C ;

3-アミノ-5-(3,4-メチレンジオキシフェニル)ピラゾール

融点 134 - 136 °C ;

3-アミノ-5-(3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)ピラゾール

20 融点 158 - 160 °C ;

3-アミノ-5-(1-ナフチル)ピラゾール

融点 165 - 168 °C ;

3-アミノ-5-(2-ナフチル)ピラゾール

融点 125 - 132 °C ;

25 3-アミノ-5-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾール

融点 122 - 128 °C ;

3-アミノ-5-(2-エチルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.5 Hz),
2.79 (2H, q, J = 7.5 Hz), 5.10 - 5.90 (2H,
30 b r s), 5.98 (1H, s), 7.24 - 7.28 (1H, m),

7. 32 (1H, s), 8. 44-8. 47 (1H, m);

3-アミノ-5-(2-プロピルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0. 96 (3H, t, J=7. 3Hz),
1. 68-1. 84 (2H, m), 2. 77 (2H, q, J=7.
5 6Hz), 3. 50-4. 60 (2H, brs), 6. 01 (1H, s),
7. 24-7. 28 (1H, m), 7. 31 (1H, s), 8. 51
(1H, d, J=5. 1Hz);

3-アミノ-5-(2-ブチルピリジン-4-イル)ピラゾール

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0. 91 (3H, t, J=7. 3Hz),
10 1. 29-1. 41 (2H, m), 1. 61-1. 72 (2H, m),
2. 75 (2H, q, J=7. 6Hz), 3. 50-4. 50 (2H,
brs), 5. 99 (1H, s), 7. 24-7. 28 (1H, m),
7. 30 (1H, s), 8. 49 (1H, d, J=4. 8Hz)

参考例2

15 2-インダンカルボン酸誘導体の製造

以下の2-インダンカルボン酸誘導体は文献記載の方法 [ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (Journal of American Chemical Society)、97巻、347
頁 (1975年)] に準じて合成した。

20 4-ブromo-2-インダンカルボン酸

融点82-89℃;

5-クロロ-2-インダンカルボン酸

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 05-3. 17 (4H, m),
3. 20-3. 39 (1H, m), 7. 13-7. 30 (3H, m);

25 5, 6-ジクロロ-2-インダンカルボン酸

融点162-167℃;

2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-カルボン 酸

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3. 43-3. 63 (5H, m),
30 7. 35-7. 55 (3H, m), 7. 69-7. 87 (3H, m);

2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ナフタレン-2-カルボン酸

融点 210-213°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41 (5H, s), 7.40 (2H, dd, $J=3.4\text{ Hz}$, 6.1 Hz), 7.66 (2H, s), 7.76 (2H, dd, $J=3.4\text{ Hz}$, 6.1 Hz);

4-ニトロ-2-インダンカルボン酸

融点 80-82°C;

5-ニトロ-2-インダンカルボン酸

融点 65-69°C

参考例 3

(-) - 2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-カルボン酸の製造

2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-カルボン酸 (15.59 g) を 1, 4-ジオキサンに溶かし、(+)-1-(1-ナフチル) エチルアミン (12.57 g) を加え析出晶を濾取した。結晶を熱 1, 4-ジオキサンから再結晶し、得られた結晶を 1N 塩酸に懸濁し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を減圧濃縮し、表題化合物 (3.82 g) を白色粉末として得た。

融点 139-141°C

$[\alpha]_D^{20} = -95^\circ$ ($c=1$, CHCl_3)

上記で用いた (+)-1-(1-ナフチル) エチルアミンを (-)-1-(1-ナフチル) エチルアミンに替え、他は上記と同様にして (+)-2, 3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-カルボン酸を得た。

参考例 4

4-フェニル-2-インダンカルボン酸の製造

4-ブロモ-2-インダンカルボン酸メチル (510 mg)、トリブチルフェニルスズ (881 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ニパラジウムクロロホルム錯体 (41 mg) 及びトリ-2-フリルホスフィン

(19 mg) をN-メチルピロリドン (10 mL) に溶解し、70℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和フッ化カリウム溶液を加え室温にて30分間攪拌した後セライト濾過した。濾液をエーテル抽出し、有機層は飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、4-フェニル-2-インダンカルボン酸メチルを得た。得られたエステルをメタノールに溶かし、1N水酸化ナトリウムを作用させ加水分解した。減圧下にメタノールを留去し、残差に1N塩酸を加え、生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、減圧下に溶媒を留去し表題化合物 (351 mg) を得た。

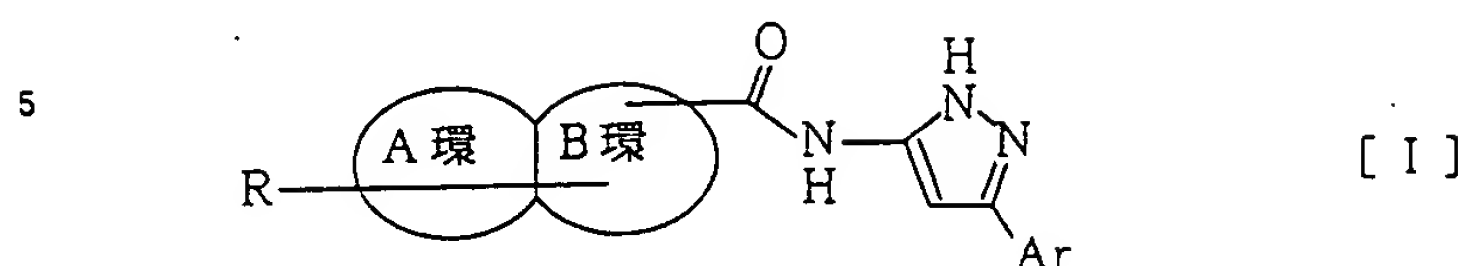
融点 97-102℃

産業上の利用可能性

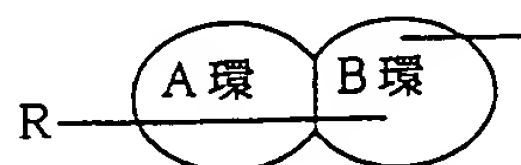
本発明の化合物は、NPY拮抗作用を有するため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、てんかん、痴呆等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患又は緑内障等の処置剤として有用である。

請求の範囲

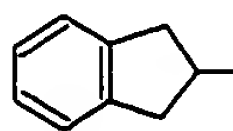
(1) 一般式 [I]



10 [式中、A環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；
B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子
15 がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を；Arはハロゲン原子、
低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ
基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基
及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳
香族炭素又は複素環基を；Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低
級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基
20 からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する（ただし、式

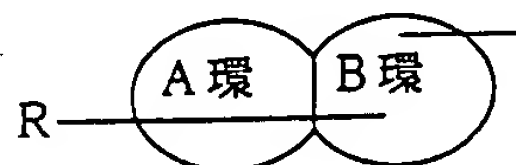


20 で表わされる基が、式

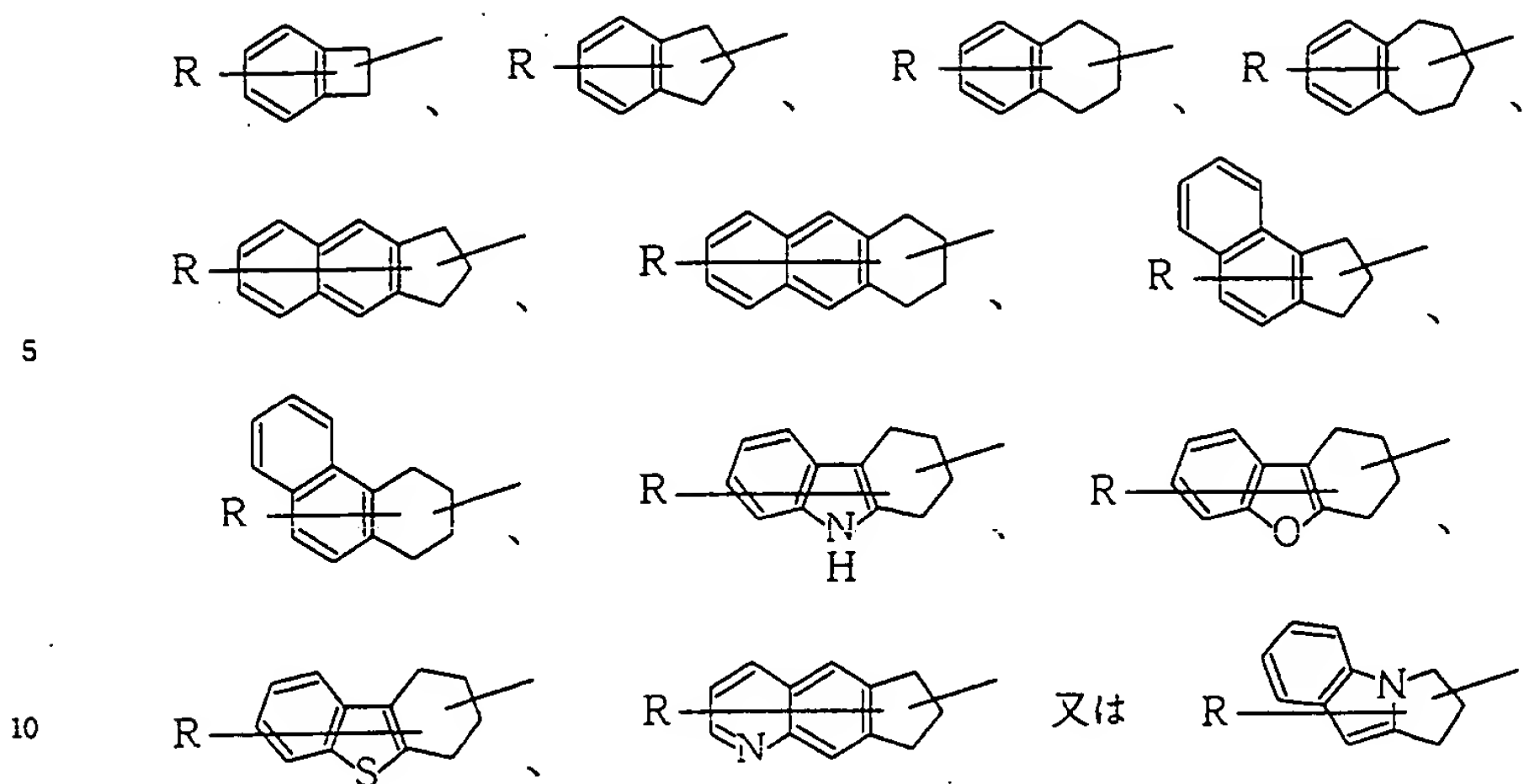


で表される基の場合、Arはフェニル基及び4-クロロフェニル基を意味しな
い)] で表される化合物又はその塩。

25 (2) 式



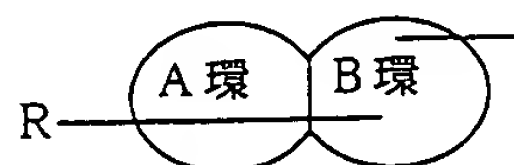
で表わされる基が、式



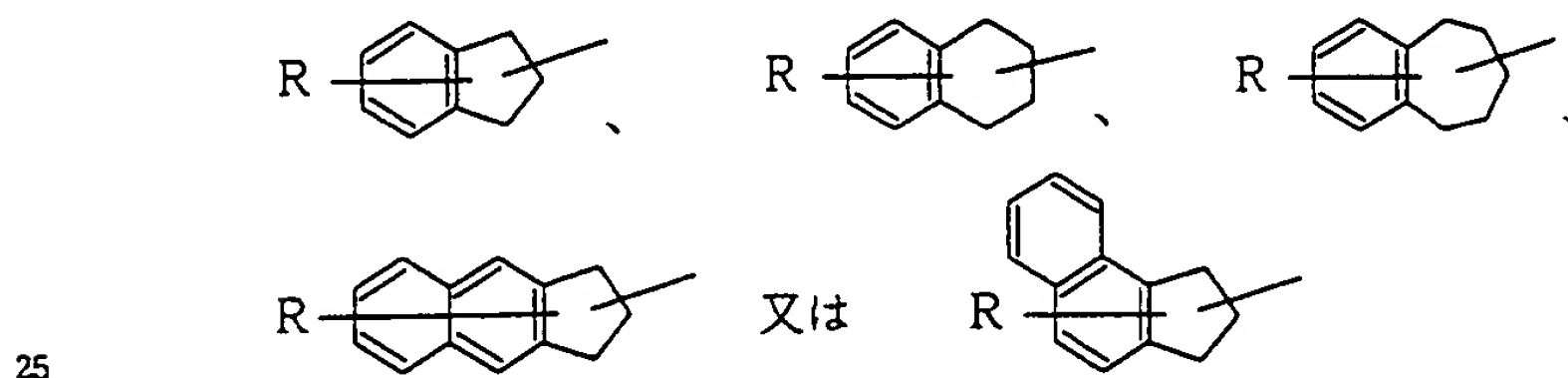
(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

15

(3) 式

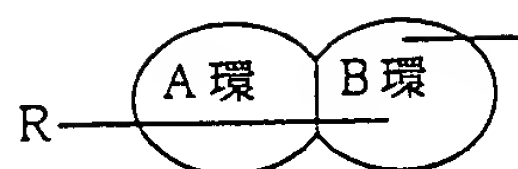


20 で表わされる基が、式



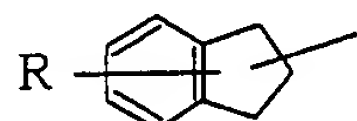
(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

30 (4) 式



で表わされる基が、式

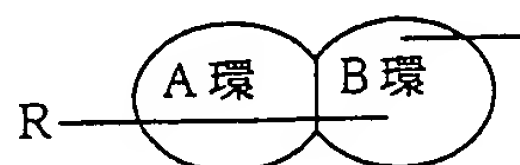
5



(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

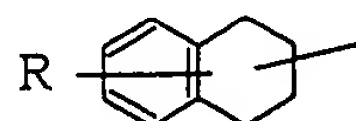
10

(5) 式



15

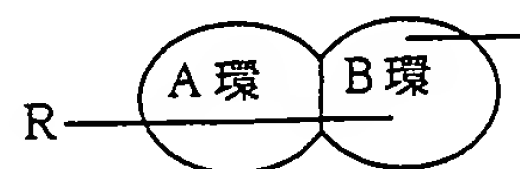
で表わされる基が、式



(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

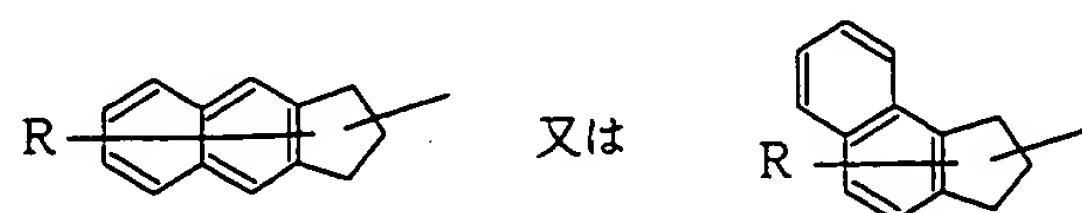
20

(6) 式

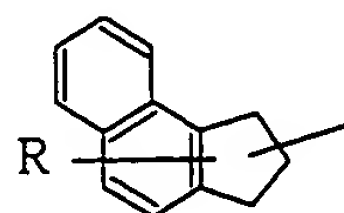


25

で表わされる基が、式



又は



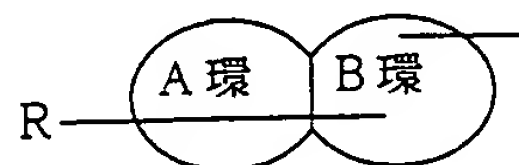
30

(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコ

キシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

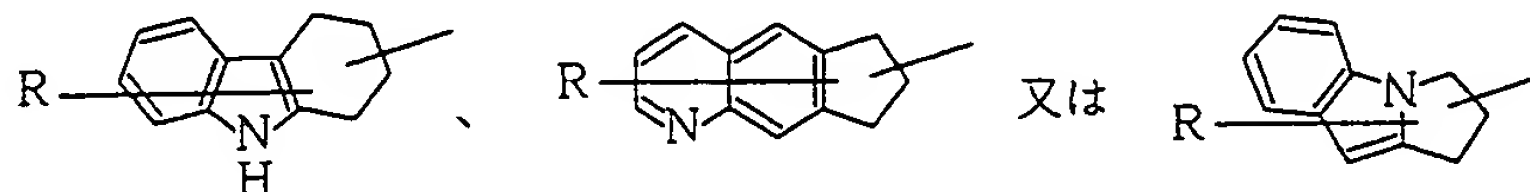
(7) 式

5



で表わされる基が、式

10



(ここにおいて、Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する) で表される基である請求項1記載の化合物。

15

(8) Arの芳香族炭素環基がフェニル基又はナフチル基である請求項1記載の化合物。

(9) Arの芳香族複素環基がピリジル基である請求項1記載の化合物。

(10) 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(4-メチルフェニル)ピラゾール、

20

3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-メチルフェニル)ピラゾール、

3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(2-メチルフェニル)ピラゾール、

25

5-(4-クロロフェニル)-3-(1-インダニル)カルボニルアミノピラゾール、

3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-メトキシフェニル)ピラゾール、

5-(3-クロロフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラゾール、

30

- 5- (3, 4-ジクロロフェニル) - 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ
ピラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-メトキシフェニル) ピ
ラゾール、
5 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (2-ピリジル) ピラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-ピリジル) ピラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (2-メトキシフェニル) ピ
ラゾール、
5- (4-クロロフェニル) - 3- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフチ
10 ル) カルボニルアミノピラゾール、
5- (2-クロロフェニル) - 3- (2-インダニル) カルボニルアミノピラ
ゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (3-ピリジル) ピラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (1-ナフチル) ピラゾール、
15 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (2-ナフチル) ピラゾール、
5- (4-ジメチルアミノフェニル) - 3- (2-インダニル) カルボニルア
ミノピラゾール、
5- (3-ジメチルアミノフェニル) - 3- (2-インダニル) カルボニルア
ミノピラゾール、
20 5- (3, 4-ジメトキシフェニル) - 3- (2-インダニル) カルボニルアミ
ノピラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-イソプロポキシフェニ
ル) ピラゾール、
5- (4-エトキシフェニル) - 3- (2-インダニル) カルボニルアミノピ
25 ラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-トリフルオロメチルフ
ェニル) ピラゾール、
3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (3-トリフルオロメチルフ
ェニル) ピラゾール、
30 3- (2-インダニル) カルボニルアミノ-5- (4-メチルチオフェニル) ピ

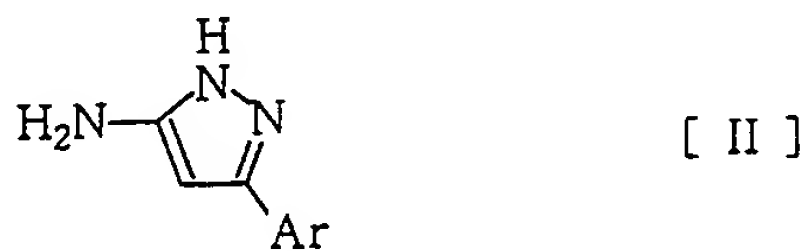
- ラゾール、
3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3,4-メチレンジオキシフェ
ニル)ピラゾール、
5- (3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)-3-(2-インダニル)
5 カルボニルアミノピラゾール、
3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル)カル
ボニルアミノ-5-(4-ピリジル)ピラゾール、
5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロ-2-
ナフチル)カルボニルアミノピラゾール、
10 3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル)カル
ボニルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾール、
3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル)カル
ボニルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾール、
5-(4-ブロモフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラ
15 ザール、
5-(3-ブロモフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラ
ザール、
3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(4-ビニルフェニル)ピラ
ザール、
20 3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-(3-ビニルフェニル)ピラ
ザール、
3-(2-インダニル)カルボニルアミノ-5-{4-(2-プロペニル)フェ
ニル}ピラゾール、
5-(4-ビフェニリル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラゾー
25 ル、
5-(3-ビフェニリル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラゾー
ル、
5-(4-エチルフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラ
ザール、
30 5-(3-エチルフェニル)-3-(2-インダニル)カルボニルアミノピラ

- ゾール、
3 - (2 - インダニル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - プロピルフェニル) ピ
ラゾール、
5 5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (2 - メチル - 2 - インダニル) カルボ
ニルアミノピラゾール、
3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イル) カル
ボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール、
(+) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イ
ル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール、
10 (-) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イ
ル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリジル) ピラゾール、
3 - (5, 6 - ジクロロインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メ
トキシフェニル) ピラゾール、
3 - (5 - クロロインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキ
15 シフェニル) ピラゾール、
3 - (5, 6 - ジクロロインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピ
リジル) ピラゾール、
3 - (4 - ブロモインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキ
シフェニル) ピラゾール、
20 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [b] ナフタレン - 2 - イル) カ
ルボニルアミノ - 5 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) ピラゾール、
3 - (5 - ブロモインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - メトキ
シフェニル) ピラゾール、
5 - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (4 - フェニルインダン - 2 - イル) カ
25 ルボニルアミノピラゾール、
3 - (4 - フェニルインダン - 2 - イル) カルボニルアミノ - 5 - (4 - ピリ
ジル) ピラゾール、
3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イル) カル
ボニルアミノ - 5 - (2 - エチルピリジン - 4 - イル) ピラゾール、
30 (+) - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - シクロペンタ [a] ナフタレン - 2 - イ

- ル) カルボニルアミノ-5-(2-エチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
(-) -3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノ-5-(2-エチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カル
5 ボニルアミノ-5-(2-メチルピリジン-4-イル) ピラゾール、
3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カル
ボニルアミノ-5-(2-プロピルピリジン-4-イル) ピラゾール、
5-(2-ブチルピリジン-4-イル) -3-(2,3-ジヒドロ-1H-シク
ロペンタ [a] ナフタレン-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
10 3-(ビシクロ [4.2.0.] オクタ-1(6), 2,4-トリエン-7-イル) カルボ
ニルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
5-(4-メトキシフェニル) -3-(5-ニトロインダン-2-イル) カル
ボニルアミノピラゾール、
5-(4-メトキシフェニル) -3-(4-ニトロインダン-2-イル) カル
15 ボニルアミノピラゾール、
5-(3,4-ジメトキシフェニル) -3-(1,2,3,4-テトラヒドロカルバ
ゾール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
3-(5-ベンゾイルインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5-(4-メ
トキシフェニル) ピラゾール、
20 3-(5-ベンゾイルインダン-2-イル) カルボニルアミノ-5-(4-ピ
リジル) ピラゾール、
5-(3,4-ジメトキシフェニル) -3-(1,2,3,4-テトラヒドロジベン
ゾ [b, d] フラン-3-イル) カルボニルアミノピラゾール、
5-(3,4-ジメトキシフェニル) -3-(9-メチル-1,2,3,4-テトラ
25 ヒドロカルバゾール-2-イル) カルボニルアミノピラゾール、
3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ [1,2-a] インドール-2-イル) カ
ルボニルアミノ-5-(3,4-ジメトキシフェニル) ピラゾール、
3-(2,3-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] インドール-2-イル) -
5-(4-メトキシフェニル) カルボニルアミノピラゾール、
30 3-(7,8-ジヒドロ-6H-シクロペンタ [g] キノリン-7-イル) カル

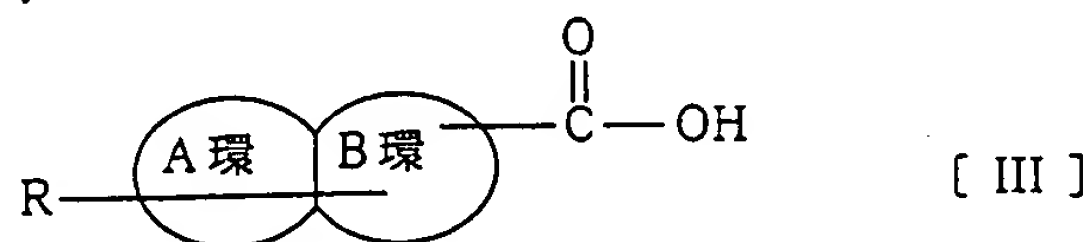
ボニルアミノ-5-(4-メトキシフェニル)ピラゾール、
 5-(2-エチルピリジン-4-イル)-3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロ
 ロ[1,2-a]インドール-2-イル)カルボニルアミノピラゾール、
 5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロジベン
 5 ゾ[b,d]チオフェン-3-イル)カルボニルアミノピラゾール、
 5-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-
 シクロペンタ[b]インドール-2-イル)カルボニルアミノピラゾール又は
 5-(4-メトキシフェニル)-3-(5-フェニルインダン-2-イル)カル
 ボニルアミノピラゾールである請求項1記載の化合物。

10 (11) 一般式 [II]

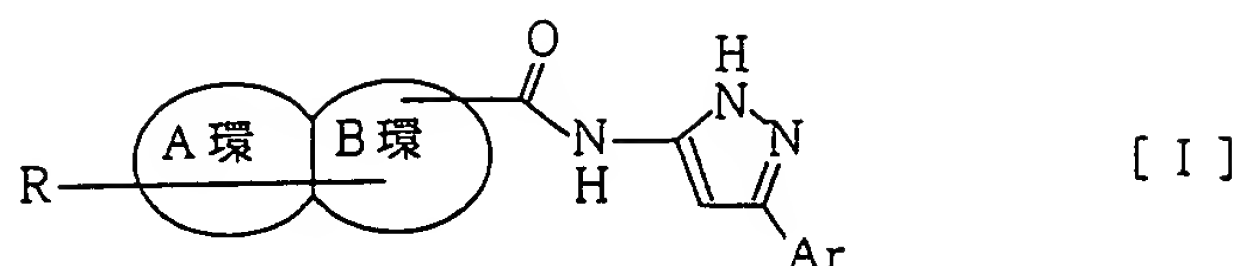


15 [式中、Arはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級ア
 ルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、
 ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換
 基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を意味する]で表される化合
 物と、一般式 [III]

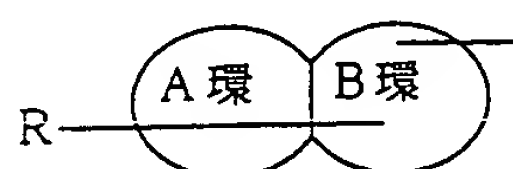
20



[式中、A環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；
 25 B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子
 がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を；Rはハロゲン原子、ニ
 トロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭
 素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子
 を意味する]で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体とを反応させるこ
 30 とを特徴とする、一般式 [I]

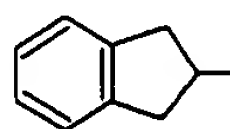


5 [式中、A環、B環、Ar及びRは前記の意味を有する（ただし、式



で表わされる基が、式

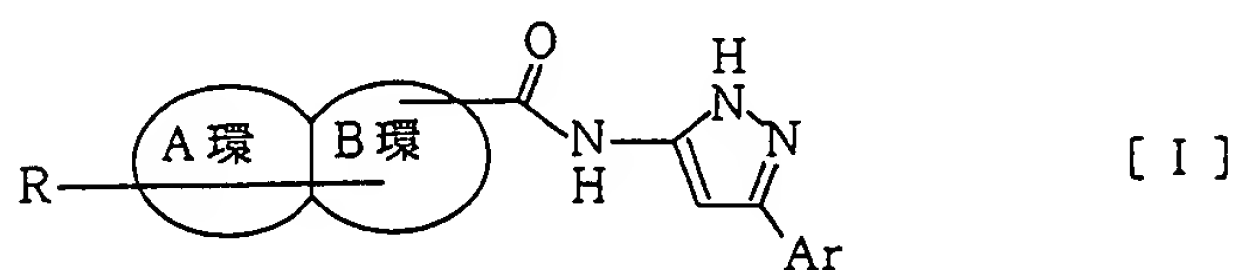
10



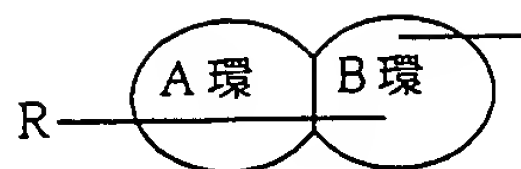
で表される基の場合、Arはフェニル基及び4-クロロフェニル基を意味しない）で表される化合物又はその塩の製造法。

(12) 一般式 [I]

15

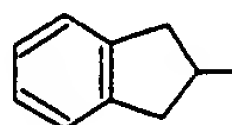


20 [式中、A環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；
B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子
がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を；Arはハロゲン原子、
低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ
基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基
及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳
25 香族炭素又は複素環基を；Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低
級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基
からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する（ただし、式



で表わされる基が、式

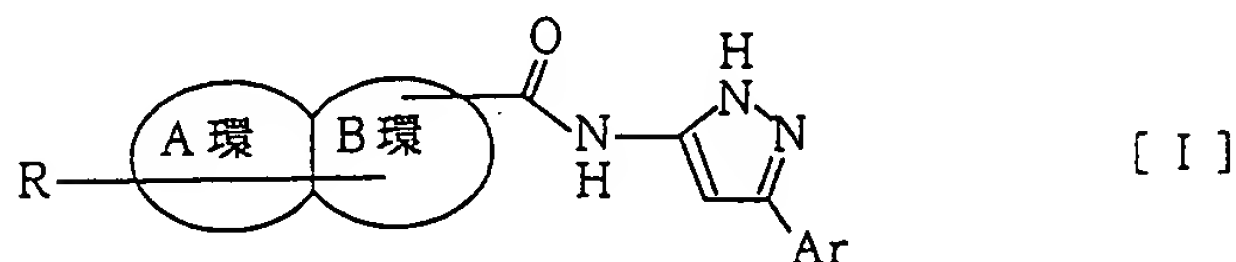
5



で表される基の場合、Arはフェニル基及び4-クロロフェニル基を意味しない)] で表される化合物又はその塩を有効成分とする神経ペプチドY受容体拮抗剤。

10

(13) 一般式 [I]



15

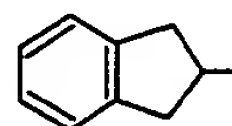
[式中、A環及びB環は互いにオルト縮合し、A環は芳香族炭素又は複素環を；B環は4員ないし7員の脂肪族炭素又は含窒素複素環であって、当該窒素原子がA環との縮合部位にのみ存在することができる環を；Arはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び芳香族炭素環基からなる群より選択される置換基を有していてもよい芳香族炭素又は複素環基を；Rはハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、芳香族炭素環基及び芳香族炭素環基を有するカルボニル基からなる群より選択される置換基又は水素原子を意味する（ただし、式

20

25



で表わされる基が、式



30

で表される基の場合、Arはフェニル基及び4-クロロフェニル基を意味しな

い)] で表される化合物又はその塩を有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl ⁶ C07D231/40, 401/04, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 487/04, A61K31/415, 31/47, 31/44 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. Cl ⁶ C07D231/40, 401/04, 403/04, 403/12, 405/12, 409/12, 487/04, A61K31/415, 31/47, 31/44 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-175466, A (Beecham Group PLC.), August 1, 1987 (01. 08. 87) & GB, 8531019, A & EP, 227431, A	1 - 13
A	JP, 7-188269, A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), July 25, 1995 (25. 07. 95) (Family: none)	1 - 13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search February 12, 1998 (12. 02. 98)		Date of mailing of the international search report February 24, 1998 (24. 02. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/04567

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D231/40, 401/04, 403/04, 403/12, 405/12,
409/12, 487/04, A61K31/415, 31/47, 31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D231/40, 401/04, 403/04, 403/12, 405/12,
409/12, 487/04, A61K31/415, 31/47, 31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 62-175466, A (ビーチャム・グループ・ピーエル シー)、1. 8月. 1987 (01. 08. 87) & GB, 853 1019, A&EP, 227431, A	1-13
A	JP, 7-188269, A (株式会社大塚製薬工場)、25. 7 月. 1995 (25. 07. 95) (ファミリーなし)	1-13

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも
の「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 02. 98

国際調査報告の発送日

24.02.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 肇 博



4C

7019

電話番号 03-3581-1101 内線 3452